

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] エラヒア点滴静注100mg
[一 般 名] ミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 1 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] エラヒア点滴静注 100 mg
[一 般 名] ミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 1 月 30 日

令和 8 年 8 月 6 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
76	4	以上より、機構は、添付文書の <u>警告の項における眼科医との連</u> 携の下で本薬を使用する旨の注 意喚起、及び添付文書等における 眼障害に関する安全対策に係る 情報提供について適切に対応す るよう申請者に指示し、申請者は これに従う旨を回答した。	以上より、機構は、添付文書の <u>警告の項等における眼科医との</u> 連携の下で本薬を使用する旨の 注意喚起、及び添付文書等におけ る眼障害に関する安全対策に係 る情報提供について適切に対応 するよう申請者に指示し、申請者 はこれに従う旨を回答した。

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 8 年 8 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] エラヒア点滴静注 100 mg
- [一 般 名] ミルベツキシマブ ソラブタンシン (遺伝子組換え)
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和 8 年 1 月 30 日
- [剤 形・含 量] 1 バイアル (20 mL) 中にミルベツキシマブ ソラブタンシン (遺伝子組換え) 100 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [本 質] ミルベツキシマブ ソラブタンシンは、抗体薬物複合体 (分子量: 約 152,000) であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 3~4 個のリシン残基に、メイタンシノイド DM4 に 3-スルファニルプロピルカルボニル-1-スルホン酸基がリンカーとして結合しているソラブタンシン (3-[(5-{[(1S)-2-[(1S,2R,3S,5S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12,20-ジメトキシ-2,5,9,16-テトラメチル-8,23-ジオキソ-4,24-ジオキサ-9,22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.1^{10,14}.0^{3,5}]ヘキサコサ-10,12,14(26),16,18-ペンタエン-6-イル]オキシ}-1-メチル-2-オキソエチル]メチルアミノ}-2-メチル-5-オキソペンタン-2-イル)ジスルファニル]プロピルカルボニル-1-スルホン酸基 (C₄₂H₅₉ClN₃O₁₄S₃; 分子量: 961.58)) がアミノ基を介して結合している。抗体部分は抗薬酸受容体 α モノクローナル抗体であり、その可変部はマウス抗体に、その他はヒト IgG1 に由来し、C 末端の K448 は除去されている。抗体部分は、CHO 細胞により産生される。タンパク質部分は、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。

Mirvetuximab Soravtansine is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 152,000) consisting of Soravtansine (3-[(5-{[(1S)-2-[(1S,2R,3S,5S,6S,16E,18E,20R,21S)-11-chloro-21-hydroxy-12,20-dimethoxy-2,5,9,16-tetramethyl-8,23-dioxo-4,24-dioxo-9,22-diazatetracyclo[19.3.1.1^{10,14}.0^{3,5}]hexacosa-10,12,14(26),16,18-pentaen-6-yl]oxy}-1-methyl-2-oxoethyl]methylamino}-2-methyl-5-oxopentane-2-yl)disulfanyl]propylcarbonyl-1-sulfonic acid group (C₄₂H₅₉ClN₃O₁₄S₃; molecular weight: 961.58)), which is composed of maytansinoid DM4 and a 3-sulfanylpropylcarbonyl-1-sulfonic acid group linker, attached to an average of 3-4 Lysine residues of a recombinant monoclonal antibody. The antibody

moiety is an anti-folate receptor α monoclonal antibody, the variable regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and C-terminal K448 is deleted. The antibody moiety is produced in CHO cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

[構造]
アミノ酸配列：

H鎖

QVQLVQSGAE VVKPGASVKI SCKASGYTFT GYFMNWVKQS PGQSLEWIGR	50
IHPYDGDIFY NQKFQGKATL TVDKSSNTAH MELLSTLTSED FAVYYCTRYD	100
GSRAMDYWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY	150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI	200
CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD	250
TLNISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST	300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY	350
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD	400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG	447

L鎖

DIVLTQSPLS LAVSLGQPAI ISCKASQSVS FAGTSLMHWY HQKPGQQPRL	50
LIYRASNLEA GVPDRFSGSG SKTDFTLTIS PVEAEDAATY YCQQSREYPY	100
TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV	200
THQGLSSPVT KSFNRGEC	218

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C221-L鎖 C218、H鎖 C227-H鎖 C227、H鎖 C230-H鎖 C230

ピログルタミン酸：H鎖 Q1

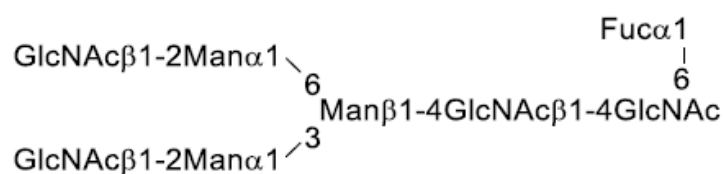
糖鎖結合 : H 鎖 N298

部分的アミド化 : H 鎖 P446

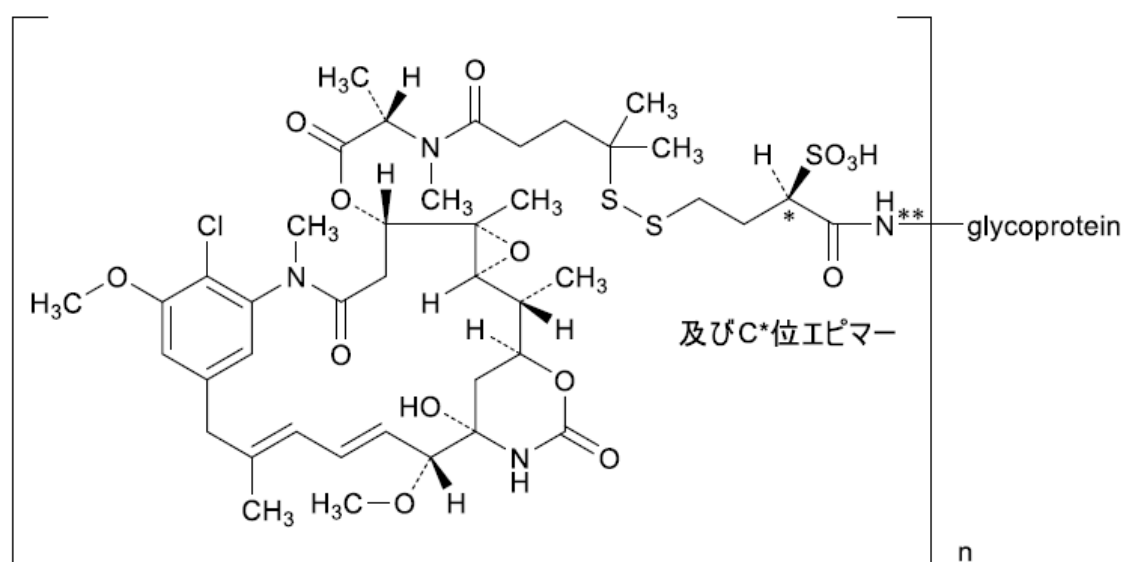
部分的プロセシング : H 鎖 G447

薬物結合可能部位 : H 鎖 K13、H 鎖 K19、H 鎖 K23、H 鎖 K74、H 鎖 K134、H 鎖 K206、H 鎖 K215、H 鎖 K223、H 鎖 K247、H 鎖 K249、H 鎖 K275、H 鎖 K289、H 鎖 K291、H 鎖 K327、H 鎖 K335、H 鎖 K341、H 鎖 K393、H 鎖 K415、H 鎖 K440、L 鎖 K24、L 鎖 K72、L 鎖 K107、L 鎖 K111、L 鎖 K149、L 鎖 K192、L 鎖 K194、L 鎖 K211

主な糖鎖構造の推定構造



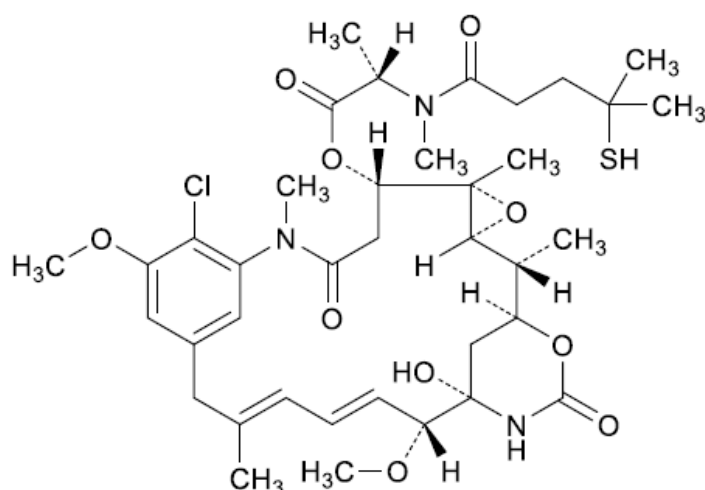
ソラブタンシン部位の構造式



n は平均 3~4 である

**抗体部分のリシン残基の窒素原子

メイタンシノイド DM4 の構造式



分子式：C₆₄₈₂H₁₀₀₀₆N₁₇₁₄O₂₀₂₂S₄₄（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C₂₁₉₀H₃₃₇₃N₅₇₅O₆₇₄S₁₆

L鎖 C₁₀₅₁H₁₆₃₄N₂₈₂O₃₃₇S₆

分子量：約 152,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7薬）第 682 号、令和 7 年 3 月 31 日付け医薬薬
審発 0331 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の葉酸受容体 α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発
卵巣癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上
で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製
品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

葉酸受容体 α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

[用法及び用量]

通常、成人にはミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（調整理想体
重）を 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ただし、1 回の総投与量は以下の式により求められる調整理想体重に基づく用量とする。

調整理想体重 (kg) = 理想体重 (kg) + 0.4 × [実体重 (kg) - 理想体重 (kg)]

女性の理想体重 (kg) = 0.9 × 身長 (cm) - 92

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 7 月 8 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	エラヒア点滴静注用 100 mg
[一 般 名]	ミルベツキシマブ ソラブタンシン (遺伝子組換え)
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和 8 年 1 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル (20 mL) 中にミルベツキシマブ ソラブタンシン (遺伝子組換え) 100 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

葉酸受容体 α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはミルベツキシマブ ソラブタンシン (遺伝子組換え) として 1 回 6 mg/kg (調整理想体重) を 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ただし、1 回の総投与量は以下の式により求められる調整理想体重に基づく用量とする。

調整理想体重 (kg) = 理想体重 (kg) + 0.4 × [実体重 (kg) - 理想体重 (kg)]

女性の理想体重 (kg) = 0.9 × 身長 (cm) - 92

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	25
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	36
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	74
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	74

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

FR α は、腎臓、脾臓等の一部の正常組織において弱～中程度の発現が認められる一方、卵巣癌等の上皮由来の腫瘍細胞膜上に高発現することが報告されている (J Med Chem 2010; 53: 6811-24 等)。

本薬は、米国 ImmunoGen, Inc. (現米国 AbbVie Inc.) により創製された ADC であり、FR α に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である M9346A と、微小管重合阻害作用を有する DM4 が、Sulfo-SPDB リンカーを介して結合している。

本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する FR α に結合し、細胞内に取り込まれた後にリソソームによってリンカーが加水分解され、遊離した DM4 が細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

米国 ImmunoGen, Inc. (現米国 AbbVie Inc.) により、上皮性卵巣癌及びその他の FR α 陽性の進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (0401 試験) が 2012 年 6 月から実施された。その後、同社により、1～3 つの化学療法歴を有する FR α 高発現の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者を対象とした海外第 III 相試験 (MIRASOL 試験) 及び海外第 III 相試験 (SORAYA 試験) がそれぞれ 20 年 月及び同年 7 月から実施された。

米国では、SORAYA 試験を主要な試験成績として、2022 年 3 月に承認申請が行われ、2022 年 11 月に「ELAHERE is indicated for the treatment of adult patients with folate receptor-alpha (FR α) positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer, who have received one to three prior systemic treatment regimens. Select patients for therapy based on an FDA-approved test. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.」を効能・効果として迅速承認された。さらに、MIRASOL 試験及び SORAYA 試験を主要な試験成績として、2023 年 10 月に承認申請が行われ、2024 年 3 月に「ELAHERE is indicated for the treatment of adult patients with folate receptor-alpha (FR α) positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer, who have received one to three prior systemic treatment regimens. Select patients for therapy based on an FDA-approved test.」を効能・効果として通常承認された。

EU では、MIRASOL 試験及び SORAYA 試験を主要な試験成績として、2023 年 9 月に承認申請が行われ、2024 年 11 月に「ELAHERE as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with folate receptor-alpha (FR α) positive, platinum-resistant high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who have received one to three prior systemic treatment regimens.」を効能・効果として承認された。

なお、2026 年 5 月時点において、本薬は、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に係る効能・効果にて、50 以上の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、1～3 つの化学療法歴を有する FR α 高発現の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者等を対象とした国内第 I / II 相試験 (1501 試験) が 2024 年 5 月から実施された。

今般、1501 試験、MIRASOL 試験及び SORAYA 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は 2025 年 3 月に「葉酸受容体 α 陽性の再発卵巣癌」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R7 薬）第 682 号）。

また、本薬は、「エラヒア点滴静注用 100 mg」を販売名として承認申請されたが、医療安全上の観点から、「エラヒア点滴静注 100 mg」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、FR α に対するモノクローナル抗体である M9346A に、微小管重合阻害作用を有する DM4 をリンカーである Sulfo-SPDB を介して結合させた ADC である。

2.1 原薬

2.1.1 M9346A

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

■■■■ から得たマウス抗 FR α 抗体の軽鎖及び重鎖可変領域をヒト化することで、ヒト化抗 FR α 抗体が作製された。■■■■ を最適化したヒト化抗 FR α 抗体の軽鎖及び重鎖可変領域をそれぞれ■■■■ 及び■■■■ の配列を持つベクターに導入し、軽鎖及び重鎖発現プラスミドが作製され、それらを基に抗 FR α 抗体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、M9346A の製造に最適なクローンを起源として、MCB が調製された。

MCB 及び PPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB は■■■■ で保管される。MCB ■■■■。

2.1.1.2 製造方法

M9346A の製造は、■■■■ 及び■■■■ で行われる。

M9346A の製造工程は、拡大培養 1、拡大培養 2、拡大培養 3、生産培養、ハーベスト、■■■■ クロマトグラフィー、■■■■ ウイルス不活化、陰イオン交換クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、ウイルスろ過、タンジェンシャルフローろ過、処方・ろ過・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■ ウイルス不活化、■■■■ クロマトグラフィー、■■■■ クロマトグラフィー、ウイルスろ過、■■■■ 及び処方・ろ過・充填工程とされている。

M9346A の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

M9346A の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB 及び PPCB について、純度試験が実施されている（2.1.1.1 参照）。また、■■■■ にて実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウ

ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対する無菌試験、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* ウイルス試験は、██████における工程内管理試験として設定されている。また、██████にて実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス試験、*in vitro* ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対する微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス試験及び *in vitro* ウイルス試験は、██████における工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
██████ クロマトグラフィー	██████	██████	██████	██████
██████ ウイルス不活化	██████	██████	██████	██████
██████ クロマトグラフィー	██████	██████	██████	██████
██████ ウイルスろ過	██████	██████	██████	██████
総ウイルスクリアランス指数	≥19.17	≥13.76	≥19.34	≥15.70

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

M9346A の開発過程における製造方法の変更及び ████████ から ████████ への移管について、ICH Q5E ガイドラインに従って製法変更及び製法移管前後の M9346A の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には ████████ 及び ████████ (██████) で製造された M9346A を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	分子量、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、██████、二次構造 (██████、██████、██████)、熱安定性、モル吸光係数
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、██████、糖鎖結合部位、██████
生物学的性質	FRα 結合活性
	FcRn 結合活性
	ADCC 活性、ADCP 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。なお、CDC 活性以外の検討結果については、原薬に関する検討結果とともに「2.1.4.3.1 構造及び特性」の項に記載する。

- CDC 活性：M9346A 及び ████████ 存在下、██████ ████████ 細胞株及び ████████ ████████ 細胞株の ████████ が評価された結果、M9346A は CDC 活性を誘導しないことが確認された。

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.1.5.1 における特性解析結果等に基づき 化合物A*、化合物B*、化合物C*、化合物D*、化合物E*、化合物F*、化合物G* 及び 化合物H*

が目的物質関連物質とされた。不純物A* 及び不純物B*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は M9346A、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物C* 及び 不純物D* が製造工程由来不純物とされた。製造工程由来不純物は製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP、宿主細胞由来 DNA 及び不純物C* は M9346A の規格及び試験方法により管理される。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.1.6 M9346A の管理

M9346A の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA 及びペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験（類縁物質（SEC、CE-SDS（還元及び非還元）、CEX）、残留プロテイン A（ELISA）、HCP（ELISA）及び宿主細胞由来 DNA（qPCR））、微生物限度、エンドトキシン、生物活性（FR α 結合活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.1.7 M9346A の安定性

M9346A の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 M9346A の主要な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法 ()	3	℃ (℃)	カ月	及び
			℃	カ月	
		2	℃	カ月	
			℃	カ月	
	申請製法 ()	3	℃	カ月*	
			℃	カ月*	
加速試験	申請製法 ()	3	℃	カ月	
	申請製法 ()	3			

*: カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、の増加傾向、におけるの増加傾向、におけるの減少傾向並びに及びの増加傾向が認められた。

以上より、M9346A の有効期間は、及びを用いて、℃で保存するとき、カ月とされた。

2.1.2 DM4

2.1.2.1 特性

DM4 は白色～オフホワイトの粉末であり、性状、溶解性、分配係数及び旋光度について検討された。

DM4 の化学構造は、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR)、IR、UV、MS、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

2.1.2.2 製造方法

DM4 は、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表4）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、[REDACTED]に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表4 DM4の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	
性状	
確認試験	
旋光度	
類縁物質	
残留溶媒	
水分	

重要工程として、 、 及び の が設定されており、各 に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.2.3 管理

DM4 の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、旋光度、純度試験（類縁物質 1（HPLC）、類縁物質 2（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.2.4 安定性

DM4 の主な安定性試験は、表 5 のとおりであり、結果は安定であった。

表 5 DM4 の主要な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	■℃	■ ■ ■ ■	■ カ月

[illegible]

以上より、DM4 のリテスト期間は、

で保存するとき、 カ月とされた。

2.1.3 Sulfo-SPDB

2.1.3.1 特性

Sulfo-SPDB は白色～オフホワイトの粉末であり、性状、溶解性、pH、融点、結晶形、吸湿性、酸解離定数及び分配係数について検討された。

Sulfo-SPDB の化学構造は、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR)、IR、UV、MS 及び元素分析により確認された。

2.1.3.2 製造方法

Sulfo-SPDB は、を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 6）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 6 Sulfo-SPDB の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	
性状	
確認試験	
類縁物質	
残留溶媒	
水分	

重要工程として、及び の が設定されており、各 に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.3.3 管理

Sulfo-SPDB の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（NMR、HPLC）、純度試験（
類縁物質 1（UHPLC）、類縁物質 2（HPLC）、
、残留溶媒（GC）、
）、水分、純度（HPLC）及び
定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.3.4 安定性

Sulfo-SPDB の主な安定性試験は、表 7 のとおりであり、結果は安定であった。

表 7 Sulfo-SPDB の主要な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	■℃	■	■ カ月

以上より、Sulfo-SPDB のリテスト期間は、■

■に入れ、■で保存するとき、■ カ月とされた。

2.1.4 ミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）

2.1.4.1 製造方法

原薬の製造工程は、■ 攪拌・ろ過、限外ろ過/透析ろ過、コンジュゲーション、限外ろ過/透析ろ過及び処方化・ろ過・充填・試験・保管工程からなる。

原薬の■工程が重要工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.4.2 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には、■及び■で製造された原薬を用いた製剤が使用された。

2.1.4.3 特性

2.1.4.3.1 構造及び特性

表 8 に示す特性解析が実施された。

表 8 特性解析における評価項目

一次/高次構造	分子量、薬物結合分布、薬物抗体比、薬物結合部位、二次構造（■、■）、熱安定性
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション
生物活性	FRα 結合活性
	FcRn 結合活性
	■、細胞毒性
	ADCC 活性、ADCP 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。なお、M9346A についても同様に、ADCC 活性及び ADCP 活性の評価が行われた。

- ：■を用いて、■によって評価された結果、■
- 細胞毒性：■を用いて、■が測定された結果、■ことが示された。
- ADCC 活性：■が評価された結果、■
- 活性：■

によって評価された結果、

2.1.4.3.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.4.3.1 における特性解析結果等に基づき 化合物D* が目的物質関連物質とされた。不純物A*、不純物B*及び における 化合物I* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち不純物A* 及び不純物B*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、 における 化合物I* は原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。また、その他の不純物として原薬中間体由来の不純物及び未反応の原薬中間体が評価された。原薬中間体（DM4、Sulfo-SPDB 及び M9346A）由来の不純物については、それぞれの原薬中間体の規格及び試験方法又は製造方法により管理される。 原薬中間体（DM4、Sulfo-SPDB 及び M9346A）のうち、DM4 は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、Sulfo-SPDB は製造工程により、 M9346A は製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.4.3.3 製造工程由来不純物

化合物J*、化合物K*、化合物L*、化合物M*、化合物N*、エンドトキシン、バイオバーデン、化合物O*、化合物P*、化合物Q*並びに抽出物及び溶出物が製造工程由来不純物とされた。このうち、化合物K*、化合物L*及び化合物M*は製造工程で十分に除去されることが確認されている。化合物J*は、製造工程の特性解析の結果より原薬中に残留するリスクは低いと判断されている。化合物M*、化合物N*及びバイオバーデンは原薬の規格及び試験方法により管理される。エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。化合物O*は製剤の規格及び試験方法により管理される。化合物P*及び化合物Q*は製造工程により管理される。抽出物及び溶出物については、リスク評価の結果、原薬中に残留するリスクは低いと判断されている。 *新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.4.4 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA 及び ）、pH、浸透圧、純度試験（類縁物質（SEC、CE-SDS（還元及び非還元））、遊離薬物（SEC/RP-HPLC）及び残留 DMA（RP-HPLC））、微生物限度、エンドトキシン、生物活性（FR α 結合活性及び細胞毒性）及び定量法（タンパク質含量・総 DM4 濃度・平均薬物抗体比（紫外可視吸光度測定法））が設定されている。

2.1.4.5 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 9 のとおりである。

表 9 原薬の主要な安定性試験の概略

	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	℃	カ月	及び
加速試験			℃	カ月	
苛酷試験			℃	カ月	

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、[]及び[]
[]を用いて、[]で保存するとき、[]カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（20 mL）に、内容量 20 mL あたり本薬 100 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、氷酢酸、ポリソルベート 20、酢酸ナトリウム水和物、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、貯留、無菌ろ過、無菌充填、施栓、外観検査、試験・保管及び表示・包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、[]、[]、[]及び[]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には[]及び[]で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、pH、浸透圧、純度試験（類縁物質（SEC、CE-SDS（還元及び非還元））、遊離薬物（[]）、[]及び元素不純物（ICP-MS））、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、生物活性（FRα 結合活性及び細胞毒性）及び定量法（ポリソルベート 20 濃度、総容量、タンパク質含量・総 DM4 濃度・平均薬物抗体比（紫外可視吸光度測定法））が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 10 のとおりである。

表 10 製剤の主要な安定性試験の概略

表 16 表剤の主要な安定性試験の概略					
	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	5±3℃	60 カ月	ガラスバイアル 及び ブチルゴム栓
加速試験	申請製法	3	25±2℃、60±5%RH	6 カ月	
光安定性	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ²		

長期保存試験では、[]における[]の減少傾向及び不純物B*の増加傾向、[]の増加傾向が認められた。

加速試験では、[]における[]の減少及び不純物B*の増加、[]における[]の減少傾向並びに不純物E*及び不純物A*の増加傾向、[]における[]の減少並びに

*新薬承認情報提供時に置き換え

不純物 Γ^* 及び不純物 A^* の増加傾向、 $\Delta\theta$ の増加傾向、 $\Delta\theta$ 及び $\Delta\theta$ の低下傾向が認められた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び [REDACTED] [REDACTED] ブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、60 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物の管理については 2.1.1.5.2 及び 2.1.3.3.2、製造工程由来不純物の管理については 2.1.1.5.3 及び 2.1.3.3.3 参照）。

- COA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の COA が特定された。

M9346A の CQA : pH、XXXXXXXXXX、タンパク質濃度、浸透圧、アミノ酸配列、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、化合物E*、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、不純物B*、不純物A*、外来性ウイルス、マイコプラズマ、バイオバーデン、エンドトキシン、不純物G*、不純物H*、不純物C*、化合物O*、同一性、性状

DM4 の CQA : 含量、性状、確認試験、旋光度、類縁物質、残留溶媒、水分

Sulfo-SPDB の CQA : 含量、性状、確認試験、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、化合物0*、類縁物質、
残留溶媒、水分

原薬の CQA : pH、XXXXXXXXXX、タンパク質濃度、薬物濃度、薬物抗体比、浸透圧、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX、XXXX、不純物B*、不純物A*、遊離薬物、XXXX XXXXXXXXXX、XXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX、XXXX XXXX、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX、XXXX XXXX、パイロジェン、化合物0*、性状、同一性、粒子

製剤の CQA : pH、XXXXXXXXXX、タンパク質濃度、薬物濃度、薬物抗体比、浸透圧、外来性ウイルス、
 バイオバーデン、無菌、エンドトキシン、マイコプラズマ、XXXX XXXX、化合物O*、不純物B*、
 性状、同一性、粒子、アミノ酸配列、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、化合物E*
 、XXXX XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX、XXXX XXXX、XXXX、不純物A*
 、不純物G*、XXXX、不純物H*、XXXX、不純物C*、遊離薬物、XXXX XXXX、XXXX XXXX
XXXX XXXX、XXXX XXXX、XXXXXXXXXX

*新薬承認情報提供時に置き換え

- 工程の特性解析：

工程のリスクアセスメント及び特性解析試験により、工程パラメータの操作範囲の検討、並びに COA 及びプロセス性能指標に影響を及ぼす工程パラメータが特定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種組織における FR α の発現 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

各種ヒト正常組織⁷⁾における FR α の発現状況が IHC 法により検討された。その結果、下垂体前葉、副腎、乳腺、腎臓、喉頭、膵臓及び唾液腺に弱～中等度の染色強度⁸⁾が認められた。

正常な眼組織⁹⁾における FR α の発現状況が IHC 法により検討された。その結果、毛様体の色素上皮細胞に対してのみ弱～強い染色強度⁸⁾が認められた。

卵巣癌組織における FR α の発現状況が IHC 法により検討され、H スコア及び PS2 スコア¹⁰⁾に基づく FR α の発現割合は、表 11 のとおりであった。

表 11 卵巣癌組織における H スコア及び PS2 スコアに基づく FR α の発現割合

H スコア	検体数 (%)	PS2 スコア	検体数 (%)
0	68 (28)	0	89 (37)
≥ 1	174 (72)	≥ 1	153 (63)
≥ 50	138 (57)	≥ 25	116 (48)
≥ 100	111 (46)	≥ 50	78 (32)
≥ 150	80 (33)	≥ 75	38 (16)
≥ 200	40 (17)		
≥ 250	9 (4)		

全検体数：242

申請者は、下垂体前葉、副腎、乳腺、腎臓、喉頭、膵臓及び唾液腺において、弱～中等度の FR α の発現が認められたこと、並びに毛様体の色素上皮細胞において、弱～強い FR α の発現が認められたことについて、海外第Ⅲ相試験 (MIRASOL 試験) の本薬群及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (1501 試験) において、一定以上の発現割合で認められた当該組織に関連する有害事象はなかったこと (7.R.3.1 参照) から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.1.2 FR α に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

FR ファミリー (FR α 、FR β 、FR γ 及び FR δ)¹¹⁾ (組換えタンパク) に対する M9346A¹²⁾ の結合親和性が、ELISA 法により検討された。その結果、FR α に対する M9346A の結合が認められた一方、FR β 、FR γ 及び FR δ に対する M9346A の結合は認められなかった。

ヒト FR α を発現させたマウスプレ B 細胞由来 300-19 細胞株及び FR α を発現させていない 300-19 細胞株に対する M9346A の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト FR α を発現させた 300-19 細胞株に対する M9346A の結合が認められた一方、FR α を発現させていない 300-19 細胞株に対する M9346A の結合は認められなかった。

⁷⁾ 心臓、腎臓、肝臓、肺、大脳 (灰白質及び白質)、小脳、末梢神経、骨髄、扁桃腺、胸腺、脾臓、唾液腺、食道、胃、小腸、結腸、卵巣、子宮、子宮頸部、前立腺、精巣、甲状腺、膵臓、副腎、下垂体前葉、骨格筋、心膜、皮膚、乳腺、眼及び喉頭

⁸⁾ FR α の発現は、病理医によって評価され、染色強度は、細胞膜の染色強度に基づき、0：染色なし、1+：弱い染色、2+：中等度の染色、3+：強い染色に分類された。

⁹⁾ 角膜、角膜縁、網膜、結膜、虹彩、毛様体、強膜、脈絡膜及び視神経

¹⁰⁾ H スコア = [1 × [染色強度が 1+ の細胞の割合 (%)] + 2 × [染色強度が 2+ の細胞の割合 (%)] + 3 × [染色強度が 3+ の細胞の割合 (%)]]、PS2 スコア = [[染色強度が 2+ の細胞の割合 (%)] + [染色強度が 3+ の細胞の割合 (%)]] (FR α の発現は、病理医によって評価され、染色強度は、細胞膜の染色強度に基づき、0：染色なし、1+：弱い染色、2+：中等度の染色、3+：強い染色に分類された)

¹¹⁾ FR α を 100% とした場合の FR β 、FR γ 及び FR δ のアミノ酸配列の同一性は、それぞれ 78.9、78.0 及び 60.2% であった。

¹²⁾ 本薬の抗体部分 (ヒト化モノクローナル抗体)

FR α を内在性に発現するヒト子宮頸癌由来 KB 細胞株に対する M9346A の結合親和性が、³H 標識した葉酸を用いた競合的結合試験法により検討された。その結果、M9346A の存在下及び非存在下において、KB 細胞株に結合した ³H 標識した葉酸は同程度であった。

FR α を内在性に発現するヒト卵巣癌由来 SKOV-3 細胞株に対する本薬及び M9346A の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬及び M9346A の K_D 値 (n=1) は、いずれも 0.1 nmol/L であった。

ヒト及びカニクイザルの FR α ¹³⁾ (組換えタンパク) に対する本薬及び M9346A の結合親和性が、それぞれ腎、肺及び脾組織又は腎組織を用いて、IHC 法又は ELISA 法により検討された。また、ウサギの FR α ¹⁴⁾ に対する本薬及び M9346A の結合親和性が、それぞれ肺組織又はウサギ腎近位尿細管由来 vEPT 細胞株を用いて、IHC 法又はフローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザルの FR α に対する本薬及び M9346A の結合が認められ、ウサギの FR α に対する本薬及び M9346A の結合は認められなかった。

3.1.3 細胞周期停止作用 (CTD 4.2.1.1-14)

FR α を内在性に発現する KB 細胞株に対する本薬及び M9346A の細胞周期停止作用が、PI 染色を指標としてフローサイトメトリー法により評価された。その結果、本薬による G₂/M 期での細胞周期停止作用が認められた一方、M9346A による細胞周期停止作用は認められなかった。

3.1.4 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-14)

ヒト PBMC 由来 NK 細胞をエフェクター細胞として、FR α を内在性に発現するヒト卵巣癌由来 IGROV-1 細胞株に対する本薬及び M9346A の ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、本薬及び M9346A の ADCC 活性が認められた。

3.1.5 ADCP 活性 (CTD 4.2.1.1-15)

PKH26¹⁵⁾ 標識した FR α を内在性に発現する IGROV-1 及び KB 細胞株を用いて、本薬及び M9346A の ADCP 活性が、CD11b¹⁶⁾ と PKH26 の二重染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。本薬又は M9346A の存在下で、IGROV-1 及び KB 細胞株と健康成人由来のマクロファージを 2 時間共培養し、フローサイトメトリー法により CD11b と PKH26 が共陽性である、IGROV-1 又は KB 細胞株を貪食したマクロファージの割合が測定された。その結果、対照抗体¹⁷⁾ 群と比較して、本薬群及び M9346A 群で ADCP 活性が認められた。

3.1.6 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-16)

ウサギ補体存在下で、FR α を内在性に発現する KB 及び IGROV-1 細胞株に対する本薬及び M9346A の CDC 活性が、0.04~10 μ g/mL の濃度において、ヒトバーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞株及びリツキシマブ (10 μ g/mL) を陽性対照として、XXXXXXXXXX を指標に検討された。その結果、本薬及び M9346A の

¹³⁾ ヒトとカニクイザルの FR α のアミノ酸配列の同一性は 97.6%であった。

¹⁴⁾ ヒトとウサギの FR α のアミノ酸配列の同一性は 87.6%であった。

¹⁵⁾ 細胞膜を標識する蛍光色素

¹⁶⁾ マクロファージのマーカー

¹⁷⁾ クニッツ型大豆由来トリプシンインヒビターに対するヒトマウスキメラ IgG1 抗体

存在下で、KB 細胞株においてそれぞれ 25 及び 10%の[]の低下、IGROV-1 細胞株においてそれぞれ 20 及び 10%の[]の低下が認められた¹⁸⁾。

申請者は、上記の結果について、リツキシマブの存在下で、陽性対照の Daudi 細胞株において 100%の[]の低下が認められたことを踏まえると、KB 及び IGROV-1 細胞株に対する本薬及び M9346A の CDC 活性はわずかであると考える旨を説明している。

3.1.7 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.7.1 *in vitro*

3.1.7.1.1 FR α を発現する細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-14)

FR α を内在性に発現するヒト卵巣癌由来 IGROV-1 細胞株、SKOV-3 細胞株及び OVCAR-3 細胞株、FR α を内在性に発現する KB 細胞株並びにヒト絨毛癌由来 Jeg-3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。また、FR α の発現量がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、各種細胞株の FR α の発現量及び本薬の IC₅₀ 値は、表 12 のとおりであった。

表 12 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株の FR α の発現量及び当該細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	n	FR α 発現量 ^{*1、*2}	IC ₅₀ 値 (nmol/L) ^{*3}
IGROV-1	卵巣癌	5	400,000 $\pm$ 85,000	0.50 $\pm$ 0.07
SKOV-3		2	10,000、28,000	10.00 $\pm$ 0.00
OVCAR-3		3	7,000 $\pm$ 4,000	2.00 $\pm$ 0.70
KB	子宮頸癌	4	4,000,000 $\pm$ 300,000	0.10 $\pm$ 0.01
Jeg-3	絨毛癌	14	150,000 $\pm$ 75,000	1.00 $\pm$ 0.05

*1：一細胞あたりの FR α 分子数、*2：平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、*3：n=3、平均値 $\pm$ 標準偏差

また、FR α を内在性に発現する各種細胞株を用いて、本薬の主要代謝物である S-methyl DM4 の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、S-methyl DM4 の IC₅₀ 値は、表 13 のとおりであった。

表 13 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する S-methyl DM4 の増殖抑制作用

細胞株	由来	n	IC ₅₀ 値 (pmol/L)
IGROV-1	卵巣癌	3	130 $\pm$ 160
SKOV-3		2	79、100
OVCAR-3		2	18、23
KB	子宮頸癌	2	50、60
Jeg-3	絨毛癌	4	46 $\pm$ 19

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=2 の場合は個別値)

3.1.7.1.2 FR α を発現していない細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-14)

ヒト FR α を発現させた 300-19 細胞株及び FR α を発現していない 300-19 細胞株を共培養した際の、ヒト FR α を発現していない細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、ヒト FR α を発現していない 300-19 細胞株のみに対しての本薬の増殖抑制作用は認められなかったものの、ヒト FR α を発現させた 300-19 細胞株と共培養させたヒト FR α を発現していない 300-19 細胞株に対しては本薬の増殖抑制作用が認められた。

¹⁸⁾ KB 細胞株に対しては、0.7 μ g/mL 以上の濃度で[]の低下が認められた一方、IGROV-1 細胞株に対しては、濃度依存的な[]の低下は認められなかった。

3.1.7.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-17)

FR α を内在性に発現する IGROV-1 細胞株を皮下移植した SCID マウス (各 6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 120 mm³ に達した日 (移植後 6 日目) を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 1 日目に、本薬 1.2、2.4 又は 4.9 mg/kg が単回静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 28 日目における、腫瘍体積の中央値に基づいた T/C¹⁹⁾ は、表 14 のとおりであった。

表 14 IGROV-1 細胞株を皮下移植した SCID マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

	T/C (%)
対照 (PBS)	—
本薬 1.2 mg/kg	66.0
本薬 2.4 mg/kg	9.0*
本薬 4.9 mg/kg	9.0*

n=6、*：対照群に対して p<0.0001 (第 32 日目に Dunnett の多重比較検定を実施)

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する DM4 及び S-methyl DM4①10 及び②60 μ mol/L の影響が検討された。その結果、DM4 による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準誤差、n=4) はそれぞれ①3.1 $\pm$ 0.4 及び②16.6 $\pm$ 0.7%、S-methyl DM4 による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準誤差、①n=3、②n=4) はそれぞれ①6.7 $\pm$ 0.7 及び②4.4 $\pm$ 0.3% であった。

3.2.2 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた 10 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 2、4 又は 8 mg/kg が Q3W で静脈内投与され、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び FR α 陽性の卵巣癌に対する有効性について、以下のように説明している。

FR α は、腎臓、膵臓等の一部の正常組織において弱～中等度の発現が認められる一方で (Cancer Res 1992; 52: 3396-401)、卵巣癌等の上皮由来の腫瘍細胞膜上に高発現することが報告されている (J Med Chem 2010; 53: 6811-24 等)。FR α に葉酸が結合すると、FR α はエンドサイトーシスにより葉酸を細胞内

¹⁹⁾ T/C (%) = (本薬群の腫瘍体積の中央値) / (対照群の腫瘍体積の中央値) $\times$ 100

に取込み、リソソーム分解を介して葉酸を放出することが報告されている (Int J Cancer 2006; 119: 243-50)。

本薬は、FR α に対するヒト化モノクローナル抗体である M9346A と、微小管重合阻害作用を有するメイタンシノイドである DM4 を Sulfo-SPDB リンカーにて結合させた ADC である。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する FR α に結合し (3.1.2.2 参照)、細胞内に取り込まれた後にリソソームによってリンカーが加水分解され、遊離した DM4 が細胞周期停止作用 (3.1.3 参照) 及びアポトーシス誘導作用 (Mol Cancer Ther 2015; 14: 1605-1613) を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

上記の作用機序に加えて、本薬は、FR α を発現するヒト卵巣癌由来細胞株を皮下移植した SCID マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.7.2 参照) 等を考慮すると、FR α 陽性の卵巣癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の作用機序を考慮すると、本薬の臨床使用時に FR α の発現が認められた正常組織 (3.1.1 項参照) に関連する有害事象が発現する可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サル等において検討された。また、本薬の構成成分である DM4 及び DM4 の代謝物である S-methyl DM4 の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

なお、本項及び 6 項では、DM4 との結合の有無を問わない抗 FR α 抗体を纏めて「総抗体」と記載する。

サル血漿中における①本薬及び②総抗体の定量は、ELISA 法により行われた (定量下限: それぞれ① 3.2 及び 30 ng/mL、並びに③ 3.9 及び 500 ng/mL²⁰⁾)。サル血漿中における DM4 の定量は、ELISA 法又は LC-MS/MS 法により行われた²¹⁾ (定量下限: それぞれ 3.6 及び 0.1 ng/mL)。サル血漿中における S-methyl DM4 の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: 0.1 ng/mL)。サル血漿中における ADA の検出は、ECL 法により行われた。ラット組織中及びウサギ眼組織中における放射能の定量は、液体シンチレーションカウンター法により行われた²²⁾。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄サルに本薬 1、3、5 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬、総抗体及び DM4 の血漿中濃度が検討された (表 15)。検討された用量範囲において、本薬及び総抗体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は概ね用量に比例して増加した。

²⁰⁾ 単回投与試験における定量下限は本薬及び総抗体でそれぞれ 3.2 及び 3.9 ng/mL、反復投与試験における定量下限は本薬及び総抗体でそれぞれ 30 及び 500 ng/mL

²¹⁾ 単回投与試験及び反復投与試験における DM4 の定量は、それぞれ ELISA 法及び LC-MS/MS 法により行われた。

²²⁾ 検体の放射能カウントがバックグラウンドの 2 倍未満を定量下限未満として、検体ごとに定量下限が算出された。

表 15 本薬、総抗体及び DM4 の PK パラメータ* (雌雄サル、単回静脈内投与)

測定対象	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬	1	35.6	2,142	86.0
	3	87.8	7,015	94.7
	5	135.1	12,716	96.5
	10	280.6	25,583	98.2
総抗体	1	31.5	2,724	113.1
	3	75.4	9,225	138.3
	5	120.2	15,208	167.8
	10	249.3	30,287	168.9
DM4	1	0.035	—	—
	3	0.062	—	—
	5	0.095	—	—
	10	0.129	—	—

—：算出せず、*：各測定時点の血漿中濃度の平均値 (n=4 又は 10) に基づき算出された

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 2、4 及び 8 mg/kg を Q3W で 10 週間反復静脈内投与し、本薬、総抗体及び DM4 の血漿中濃度が検討された (表 16)。検討された用量範囲において、本薬、総抗体及び DM4 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は概ね用量に比例して増加した。

ADA は全例で検出されなかった。

表 16 本薬、総抗体及び DM4 の PK パラメータ (雌雄サル、10 週間反復静脈内投与)

測定対象	投与量 (mg/kg)	投与日 (日)	C _{max} (µg/mL ^{*1})		AUC ^{*2} (µg・h/mL ^{*3})		t _{1/2} (h)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	2	1	51.8±4.21	61.3±9.89	5,060±532	5,560±1,070	94.5±9.39	100±11.4
		64	56.5±5.23	52.0±9.86	5,800、5,090	6,330、3,860	125、78.9	121、96.0
	4	1	112±11.0	110±12.3	11,900±885	10,600±1,350	96.7±6.07	99.4±10.6
		64	119±11.8	106±8.16	12,200、12,500	10,000、12,600	127、132	107、117
	8	1	229±22.4	214±27.7	22,500±2,350	20,800±4,020	99.7±9.42	106±8.12
		64	226±24.0	216±19.9	26,100、20,800	24,100、24,100	125、122	115、122
総抗体	2	1	49.3±5.18	53.4±10.8	5,170±601	6,560±1,940	134±18.3	148±19.7
		64	52.6±5.80	52.1±8.10	8,060、5,780	8,650、5,030	171、113	185、126
	4	1	101±13.4	93.7±12.2	12,500±901	10,700±2,360	162±14.6	172±29.5
		64	101±12.5	102±12.6	15,000、17,000	10,000、13,000	167、182	145、151
	8	1	193±26.1	191±22.7	24,500±3,370 ^{*4}	24,000±7,290	177±18.0 ^{*4}	210±26.3
		64	202±17.2	204±23.2	36,000、28,100	30,300、33,200	248、201	162、212
DM4	2	1	0.229±0.0428	0.226±0.0424	3.07±1.62	3.15±1.55	—	—
		64	0.151±0.0775	0.188±0.0365	—	—	—	—
	4	1	0.362±0.0696	0.390±0.0621	9.73±4.05	6.38±0.807	36.9	11.9、10.6
		64	0.414±0.0493	0.362±0.0478	—	—	—	—
	8	1	0.752±0.115	0.709±0.120	28.6±6.92	22.3±6.64	42.2±10.8	32.7±4.19 ^{*5}
		64	0.784±0.0887	0.742±0.148	—	—	—	—

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、—：算出せず、n=6、*1：DM4 は ng/mL、*2：本薬及び総抗体は AUC_{0-inf}、DM4 は AUC_{0-last}、*3：DM4 は ng・h/mL、*4：n=5、*5：n=3

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラットに ³H 標識体 ²³⁾ 5 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における組織中放射能濃度は投与 24 時間後まで

²³⁾ DM4 部分を ³H 標識した本薬

に最高値を示した。組織中放射能濃度の最大値が特に高値を示した組織は、肝臓、骨髄、肺、腎臓及び脾臓（それぞれ 16,200、13,000、12,500、12,200 及び 9,160 ng Eq/g）であり、血漿中放射能濃度の最大値（66,200 ng Eq./g）と比較して低値を示した。

雄性有色ウサギに ^3H 標識体 ²³⁾ 12 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の眼組織 ²⁴⁾ への分布が検討された。その結果、放射能は検討されたすべての眼組織に分布し、投与 96 時間後までに最高値を示した。組織中放射能濃度の最大値が特に高値を示した組織は、①脈絡膜・網膜色素上皮、②虹彩・毛様体、③眼球結膜、④瞬膜及び⑤眼瞼（それぞれ①35,900、②28,600、③16,900、④12,800 及び⑤12,300 ng Eq./g）であり、血漿中放射能濃度の最大値（178,000 ng Eq./g）と比較して低値を示した。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、サル及びヒトの血漿と DM4 又は S-methyl DM4（いずれも 50～800 ng/mL）を 37℃で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて DM4 及び S-methyl DM4 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、サル及びヒトにおける DM4 の血漿タンパク結合率はそれぞれ 99.06²⁵⁾ 及び 99.38～99.67²⁶⁾ %であり、ラットではいずれの濃度においても血漿タンパク結合率は算出できなかった。また、ラット、サル及びヒトにおける S-methyl DM4 の血漿タンパク結合率はそれぞれ 99.47～99.64²⁷⁾、95.61～95.91 及び 99.27～99.29²⁷⁾ %であった。

4.2.3 血球移行性

ラット、サル及びヒトの血液と DM4 又は S-methyl DM4（いずれも 25～400 ng/mL）を 37℃で 1 時間インキュベートし、DM4 及び S-methyl DM4 の血球移行性が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトにおける①DM4 及び②S-methyl DM4 の血液/血漿中濃度比は、それぞれ①0.907～1.62、0.925～4.33 及び 0.488～1.85、並びに②0.809～1.10、0.635～4.04 及び 0.551～0.583 であった。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行することから、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬も胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

申請者は、以下の検討結果から、DM4 及び S-methyl DM4 の代謝には主に CYP3A が関与すると考える旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

²⁴⁾ 角膜内皮、角膜上皮、角膜実質、房水、脈絡膜・網膜色素上皮、眼球結膜、虹彩・毛様体、水晶体、眼瞼、視神経乳頭、視神経、網膜、硝子体、水晶体嚢、瞬膜、強膜辺縁及び強膜（残存部）への分布が検討された。

²⁵⁾ 800 ng/mL での結果。400 ng/mL 以下の検討濃度では、血漿タンパク結合率は算出できなかった。

²⁶⁾ 400 及び 800 ng/mL での結果。200 ng/mL 以下の検討濃度では、血漿タンパク結合率は算出できなかった。

²⁷⁾ 100～800 ng/mL での結果。50 ng/mL では、血漿タンパク結合率は算出できなかった。

- ヒト肝ミクロソームと DM4 又は S-methyl DM4 (いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害剤²⁸⁾ 及び NADPH 存在下において 37°C で 5 分間インキュベートした。その結果、CYP2C9、2C19 及び 3A 阻害剤存在下における①DM4 及び②S-methyl DM4 の代謝の阻害率は、それぞれ①75.0、53.4 及び 78.4%、並びに②58.5、59.1 及び 68.6%であった。一方、検討された他の CYP 分子種の阻害剤存在下における DM4 及び S-methyl DM4 の代謝の阻害率は、それぞれ 40.0 及び 31.5%以下であった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) と DM4 又は S-methyl DM4 (いずれも 1 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 5 分間インキュベートした。その結果、CYP3A4 存在下における DM4 及び S-methyl DM4 の残存率は、それぞれ 83.0 及び 64.3%であった。一方、検討された他の CYP 分子種存在下における DM4 及び S-methyl DM4 の残存率は、それぞれ 94.5 及び 93.6%以上であった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^3H 標識体²³⁾ 5 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿、尿及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された投与 336 時間後までの血漿中には、主に S-methyl DM4 及び DM4 が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 0.30 及び 0.17%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットから採取された投与 72 時間後までの尿中には、主に M12、M4 (いずれも構造未同定) 及び M6 が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.28、0.13 及び 0.10%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットから採取された投与 72 時間後までの胆汁中には、主に M8 (DM4-Sulfo-SPDB のリシン体)、M6 (S-methyl DM4 のスルホキシド体)、M7 (DM4-Sulfo-SPDB の加水分解物) 及び M10 (DM4 のスルホン酸体) が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 4.1、4.0、3.8 及び 3.1%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ^3H 標識体²³⁾ 5 mg/kg を単回静脈内投与した際の投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 2.27 及び 62.3%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^3H 標識体²³⁾ 5 mg/kg を単回静脈内投与した際の投与 72 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 0.756、4.43 及び 19.1%であった。

²⁸⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害剤として、それぞれフルボキサミン (1 $\mu\text{mol/L}$)、チオテパ (100 $\mu\text{mol/L}$)、モンテルカスト (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、スルファフェナゾール (3 $\mu\text{mol/L}$)、ノートカトン (30 $\mu\text{mol/L}$)、キニジン (0.3 $\mu\text{mol/L}$) 及びケトコナゾール (0.2 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、ヒト IgG は乳汁中へ移行することから、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬も乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加え、臨床用量投与時の定常状態における DM4 及び S-methyl DM4 の C_{max} (それぞれ 5.2 及び 8.5 nmol/L)²⁹⁾ を考慮すると、臨床使用時において、DM4 及び S-methyl DM4 による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと DM4 又は S-methyl DM4 (いずれも 8.61~2,100 nmol/L) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質³⁰⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する DM4 及び S-methyl DM4 の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、DM4 及び S-methyl DM4 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと DM4 又は S-methyl DM4 (いずれも 8.61~2,100 nmol/L) を NADPH 存在下又は非存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質³⁰⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する DM4 及び S-methyl DM4 の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、DM4 は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 2.92 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.193 min^{-1} であった³¹⁾。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、DM4 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。また、S-methyl DM4 は検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞と DM4 又は S-methyl DM4 (いずれも 0.3~3 $\mu\text{mol/L}$) を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種においても、DM4 及び S-methyl DM4 による mRNA 発現量の増加は認められなかった。

申請者は、以上の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、DM4 及び S-methyl DM4 による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果から、DM4 及び S-methyl DM4 は P-gp の基質であることが示された。なお、本薬と P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

²⁹⁾ 0403 試験における本薬 6 mg/kg (AIBW) 投与時の第 1 サイクルにおける DM4 及び S-methyl DM4 の C_{max}

³⁰⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン (135 $\mu\text{mol/L}$)、ブプロピオン (83.6 $\mu\text{mol/L}$)、アモジアキン (1.0 $\mu\text{mol/L}$)、トルブタミド (221 $\mu\text{mol/L}$)、S-メフェニトイン (40.6 $\mu\text{mol/L}$) 及びデキストロメトルファン (8.9 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A 基質としてミダゾラム (9.29 $\mu\text{mol/L}$) 及びテストステロン (112 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

³¹⁾ CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の値。なお、ミダゾラムを用いた際の K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 5.95 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.322 min^{-1} であった。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した DM4 及び S-methyl DM4 (いずれも 5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp 発現細胞株及び非発現細胞株における①DM4 及び②S-methyl DM4 の efflux ratio は、それぞれ①138 及び 5.44、並びに②103 及び 2.16 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞株を用いて、BCRP を介した DM4 及び S-methyl DM4 (いずれも 0.5~5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、BCRP 非発現細胞株に対する発現細胞株における①DM4 及び②S-methyl DM4 の efflux ratio の比は、BCRP 阻害剤 (Ko143 2 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下で、それぞれ①2.6~7.1 及び 4.6~6.5、並びに②5.4~7.2 及び 7.3~12 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した DM4 及び S-methyl DM4 (いずれも 0.1~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における DM4 及び S-methyl DM4 の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。

また、申請者は、以下の検討結果から、臨床使用時において、DM4 及び S-methyl DM4 による P-gp 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株を用いて、P-gp 基質 (ジゴキシン 5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する DM4 及び S-methyl DM4 (いずれも 5 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、DM4 及び S-methyl DM4 は P-gp 基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞株を用いて、BCRP 基質 (プラゾシン 1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送に対する DM4 及び S-methyl DM4 (いずれも 0.078~5 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、DM4 及び S-methyl DM4 は BCRP 基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた本薬及び本薬のペイロードである DM4 の単回投与毒性試験、並びにマウスを用いた DM1³²⁾ 又は DM4 の単回投与毒性試験が実施された (表 17)。その結果、本薬を単回投与したカニクイザルに、皮膚所見 (発赤、落屑等)、白血球数及びリンパ球数の低値、骨髄の細胞充実性低下、リンパ節のリンパ球枯渇等が認められたが、死亡は認められず、本薬の概略の致死量は 10 mg/kg 超と判断された。

申請者は、DM4 は微小管阻害薬であるメイタンシノイドに分類され、その作用機序は DM1³²⁾ 等の他のメイタンシノイドと同様であり (CTD 4.2.1.1-11 及び 12)、DM1 及びトラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) の毒性評価 (Toxicol Appl Pharmacol 2013; 273: 298-313)、マウス及びカニクイザルを用いた DM4 の毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-6 及び 4.2.3.1-2) 等の結果から、DM1 と DM4 の毒性プロファイルは類似していると考えられる旨を説明している。

³²⁾ トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) のペイロード

表 17 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	本薬 0 ^{*1} 、1、3、 5、10	≥1: 皮膚の発赤・落屑、投与部位の表皮内小胞形成・ 潰瘍・浮腫・炎症 ≥5: 網状赤血球数の低値、白血球数・リンパ球数の 低値、骨髄の細胞充実性低下 10: 皮膚の真皮露出、ヘモグロビン濃度・ヘマトク リット値の低値、腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇、 白脾髄枯渇、腋下/下顎リンパ節・パイエル板のリン パ球枯渇	>10	4.2.3.1-1
雌雄 カニクイザル	静脈内	DM4 0 ^{*2} 、0.1 ^{*3}	0.1: 白血球数の低値、骨髄の細胞充実性低下	>0.1	4.2.3.1-2 (参考)
雌 CD-1 マウス	静脈内	DM1 0.99、 2.23、2.64、3.47 DM4 1.17、 2.63、3.12、4.10	DM1 及び DM4 は全用量で同様な毒性プロファイル を示し、消化管の粘膜の菲薄化並びに腺細胞の消失 及び壊死、骨髄の細胞充実性低下等が認められた	約 2.2 ^{*4} (DM1 及び DM4)	4.2.3.7.7-6 (参考)

*1: 10 mmol/L 酢酸、9%スクロース及び 0.01% Tween 20 溶液 (pH5.0)、*2: 10 mmol/L クエン酸ナトリウム及び 135 mmol/L 塩化ナトリウム溶液、*3: 0.9%塩化ナトリウム溶液に溶解して投与、*4: LD₅₀

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた本薬の 10 週間の反復投与毒性試験が実施された (表 18)。その結果、本薬に関連した主な所見として、皮膚所見 (皮膚の着色、鱗状化、痂皮、潰瘍、びらん等)、眼所見 (角膜上皮の変性、壊死及び菲薄化、角膜色素沈着等) 並びに赤血球数、白血球数及び好中球数の変動が認められた。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の NOAEL での本薬及び DM4 の AUC_τ はそれぞれ 1,960 µg・h/mL 及び 6.65 ng・h/mL であり、いずれも臨床曝露量³³⁾ の 0.1 倍未満であった。

表 18 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/3 週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/3 週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	10 週間 ^{*1} + 回復 5 週間	0 ^{*2} 、2、4、8	2: 投与部位の鱗状化 ≥2: 皮膚の着色・乾燥・鱗状化・痂皮・ただれ ≥4: 網状赤血球数の低値 ^{*3} 、角膜上皮の変性・壊死、 眼瞼上皮細胞の変性・壊死 8: 皮膚の損傷、角膜小水泡、角膜色素沈着、角膜浮腫、 眼周囲の紅斑、眼球結膜のうっ血、眼瞼けいれん、 投与部位の変色・痂皮・ただれ・鱗状化、白血球数・ 好中球数の高値 ^{*4} 、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘ マトクリット値の低値 ^{*3} 、血小板数の高値 ^{*3} 、白血球 数・好中球数の低値 ^{*3} 、フィブリノゲンの高値 ^{*5} 、グロ ブリンの高値 ^{*3} 、アルブミンの低値 ^{*3} 、アルブミン/グ ロブリン比の低値 ^{*3} 、角膜上皮の色素沈着・菲薄化、 皮膚/皮下組織 (投与部位以外) の潰瘍・びらん・棘 細胞増生・過角化・浮腫・表在性浸出液、投与部位の 潰瘍・びらん・浮腫・表在性浸出液 回復性あり	4	4.2.3.2-1

*1: 3 週に 1 回、計 4 回 (day 1、22、43 及び 64) 投与後、day 71 に計画剖検、*2: 10 mmol/L 酢酸、9%スクロース及び 0.01% Tween 20 溶液 (pH5.02)、*3: Day 71 の変化、*4: Day 3、24 及び 45 の変化、*5: Day 3、24、45 及び 71 の変化

³³⁾ 0403 試験において本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与した際の第 3 サイクルの AUC_τ (本薬: 22.17 mg・h/mL、DM4: 418.7 ng・h/mL)

5.3 遺伝毒性試験

DM4 及び DM4 の代謝物である S-methyl DM4 の細菌を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた小核試験が実施された（表 19）。その結果、DM4 及び S-methyl DM4 の細菌を用いた復帰突然変異試験はいずれも陰性であったが、ラットを用いた小核試験はいずれも陽性であった。

申請者は、DM4 は染色体異常を誘発する旨を説明している。

表 19 遺伝毒性試験

試験の種類		試験方法	代謝活性化 (処置)	濃度又は投与量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた 復帰突然変異 試験 (Ames 試 験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537	S9+/+	DM4 0 ^{*1} 、1.60、5.00、16.0、50.0、 160、500、1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2uvrA	S9+/+			
	細菌を用いた 復帰突然変異 試験 (Ames 試 験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537	S9+/+	S-methyl DM4 0 ^{*1} 、1.60、5.00、 16.0、50.0、160、500、1,600、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
		大腸菌：WP2uvrA	S9+/+			
in vivo	ラット小核 試験	骨髓多染性赤血球		DM4 0 ^{*2} 、0.010、0.020、 0.040 mg/kg ^{*3}	陽性	4.2.3.3.2-1
	ラット小核 試験	骨髓多染性赤血球		S-methyl DM4 0 ^{*2} 、0.010、0.020、 0.040 mg/kg ^{*3}	陽性	4.2.3.3.2-2

*1：DMSO、*2：0.9%塩化ナトリウム溶液、Tween 20 及びエタノールを 84:8:8 で混合した溶媒、*3：雄ラットに約 24 時間間隔で 2 回静脈内投与

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること、並びに本薬のペイロードである DM4 は分裂の速い細胞を標的としており、染色体異常誘発性を有し（5.3 参照）、発生毒性及び催奇形性が報告されている化合物クラス（メイトンシノイド）に属していること（Teratology 1978; 18: 31-47、Cancer Treat Rev 1978; 5: 199-207）から、胚・胎児発生への影響が予想されるため、生殖発生毒性試験は実施されていない。

以上の情報等を踏まえて、申請者は、妊娠する可能性のある女性には、本薬投与中及び最終投与後 7 カ月間³⁴⁾は適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行う旨を説明している。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、カンクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）の一部として評価された。その結果、投与部位の病理組織学的所見として、表皮の潰瘍/びらん、皮下組織の浮腫及び表在性浸出液が認められたが、回復性を示した。

³⁴⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（0403 試験）の PK 解析対象集団において、本薬 6 mg/kg（AIBW）を Q3W で静脈内投与した際の第 3 サイクルにおける t_{1/2} が 126.2±28.2 h であること（6.2.2 参照）を考慮し、当該期間の 5 倍に 6 カ月を加えた、7 カ月間を避妊期間として設定した。

5.6.2 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いた DM4 の光毒性試験が実施された（表 20）。その結果、DM4 は光毒性陽性を示した。

申請者は、海外第Ⅲ相試験（MIRASOL 試験）の本薬群及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（1501 試験）の第Ⅱ相パートにおいて、光毒性に関する有害事象³⁵⁾として差明 43 例及び光線過敏性反応 2 例が認められた³⁶⁾が、死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象は発現しておらず、Grade 3 以上の有害事象は 1 例（差明）であったことから管理可能と考える旨、及び本薬では角膜障害も認められている（7.R.3.3 参照）ため、角膜障害により差明が認められた可能性も考えられる旨を説明している。

表 20 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	Balb/c 3T3 細胞を 100 µg/mL までの DM4 の濃度範囲でインキュベートし、その後、UV-A (5 J/cm ²) を照射後に光刺激係数を算出した	陽性	4.2.3.7.7-4

5.6.3 眼毒性試験

ウサギを用いた本薬の眼毒性試験が実施された（表 21）。その結果、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）の眼所見と同様な変化が認められた。

申請者は、本薬の抗体部分である M9346A はウサギの FR α に結合しないこと（3.1.2 参照）を考慮すると、ウサギを用いた本薬の眼毒性試験で認められた眼所見は FR α を介した作用によるものではなく、本薬が角膜又は角膜縁上皮に非特異的に吸収された結果、DM4 の作用により眼所見が生じた可能性が考えられる旨を説明している。非臨床試験で認められた眼所見について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた注意喚起の必要性については、「7.R.3.3 角膜障害」の項で引き続き議論する。

表 21 眼毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	眼に関連する主な所見	添付資料 CTD
雄 Dutch Belted ウサギ	静脈内	4 週間 ＋ 回復 3 週間	0 ^{*1} 、4、8、12 mg/kg/週 (計 4 回)	≥4：角膜小水疱、角膜上皮の変性・壊死・菲薄化 ≥8：角膜色素沈着 病理組織学的所見である角膜上皮の変性・壊死・菲薄化及び角膜色素沈着は回復性なし	4.2.3.7.7-1 (参考)
		12 週間 ＋ 回復 3 週間	0 ^{*1} 、4、8、12 mg/kg/3 週 (計 4 回)	4：角膜小水疱 ^{*2} ≥8：角膜上皮の変性・壊死・菲薄化 12：角膜小水疱、角膜色素沈着 回復性あり	4.2.3.7.7-2 (参考)
		最大 4 週間 ^{*3}	0 ^{*1} 、10 mg/kg/ 週 (最大計 4 回)	10：角膜上皮の変性・壊死 ^{*4} 、角膜上皮の菲薄化、角膜色素沈着、眼瞼上皮の変性・壊死・菲薄化、角膜小水疱 ^{*5}	4.2.3.7.7-3 (参考)

*1：10 mmol/L 酢酸、9%スクロース及び 0.01%Tween 20 溶液（pH5.02）、*2：Day 15 のみに認められた（1 例）、*3：Day 3、8、10、15、24 及び 29 に剖検、*4：Day 3 以降に認められた、*5：Day15 以降に認められた

³⁵⁾ MedDRA PT の「後天性ポルフィリン症」、「投与部位光線過敏反応」、「適用部位光線過敏反応」、「慢性光線性皮膚炎」、「種痘様水疱症」、「埋込み部位光線過敏」、「注入部位光線過敏反応」、「注射部位光線過敏反応」、「口唇紅斑」、「医療機器使用部位光線過敏反応」、「職業性太陽光線曝露」、「光線性皮膚症」、「光線性爪甲剥離症」、「差明」、「光感受性発作」、「光線過敏性反応」、「偽性ポルフィリン症」、「日光皮膚炎」、「日光蕁麻疹」、「サンバーン」及び「網膜光毒性」に該当する事象を集計した。

³⁶⁾ 差明は MIRASOL 試験の本薬群で 42/218 例（19.7%）、1501 試験の第Ⅱ相パートで 1/25 例（4.0%）、光過敏性反応は MIRASOL 試験の本薬群で 2/218 例（0.9%）に認められた。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬は母体から胎児へ移行する可能性があり（4.2.4 参照）、さらに本薬のペイロードである DM4 は染色体異常誘発性を有し（5.3 参照）、発生毒性及び催奇形性が報告されている化合物クラス（メイタンシノイド）に属していることから（5.5 参照）、妊婦に投与した場合には、胚・胎児への影響が懸念されるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意喚起する。

機構は、本薬の対象疾患である FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌は重篤で予後不良な疾患であること等を考慮すると、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容され则认为られることから、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中における①本薬及び②総抗体の定量は、ELISA 法³⁷⁾により行われた（定量下限：それぞれ①75 及び 225 ng/mL³⁸⁾並びに②500 ng/mL）。ヒト血漿中における DM4 及び S-methyl DM4 の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：いずれも 0.1 ng/mL）。また、ヒト血漿中における ADA 及び中和抗体の検出³⁹⁾は、それぞれ ECL 法及びセルベース分析法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-2 : 1501 試験 第 I 相パート<2024 年 5 月～実施中 [データ カットオフ日 : 2025 年 4 月 16 日]>）

FR α 陽性の進行卵巣癌又は固形癌患者 3 例（PK 解析対象は 3 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、各サイクルの第 1 日目に本薬 6.0 mg/kg（AIBW）を静脈内投与することとされた。

本薬、総抗体、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

³⁷⁾ 本薬の測定では、抗メイタンシン抗体で捕捉し、抗ヒト IgG 抗体により検出した。総抗体の測定ではヒト FR α -Fc で捕捉し、ビオチン化抗ヒト IgG-Fc 抗体で検出した。

³⁸⁾ 海外第 I 相試験（0401 試験）における一部の検体は定量下限 75 ng/mL の測定法で、海外第 I 相試験（0401 試験）におけるその他の検体及びその他の試験における検体は定量下限 225 ng/mL の測定法で定量された。

³⁹⁾ ADA 及び中和抗体の測定法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値はそれぞれ 50 及び 8 μ g/mL であった。申請者は、当該測定法が使用された臨床試験において、ADA 及び中和抗体が測定された時点で得られた大部分の検体の本薬濃度は、測定結果に影響を及ぼさない上限値以下であったことを考慮すると、検体中の本薬が ADA 及び中和抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える旨を説明している。

表 22 本薬、総抗体、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータ

測定対象	投与日	例数	C _{max} (µg/mL ^{*1})	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{0-last} (mg・h/mL ^{*3})	t _{1/2} (h)
本薬	第 1 サイクル第 1 日目	3	128±15.3	3.88 (1.9, 6.2)	14.2±1.42	115±6.38
	第 3 サイクル第 1 日目	2	122, 129	0.067, 3.9	11.3, 14.0	122, 139
総抗体	第 1 サイクル第 1 日目	3	134±22.0	1.88 (0.050, 2.0)	18.1±1.79	210±44.7
	第 3 サイクル第 1 日目	2	148, 172	0.017, 2.1	18.4, 25.7	197, 271
DM4	第 1 サイクル第 1 日目	3	5.36±1.73	3.93 (3.9, 4.0)	244±95.4	72.4±12.5
	第 3 サイクル第 1 日目	2	3.95, 5.80	3.9, 4.0	173, 256	60.8, 86.9
S-methyl DM4	第 1 サイクル第 1 日目	3	10.0±4.78	6.15 (5.9, 47)	1,935±1,279	159±32.6
	第 3 サイクル第 1 日目	2	6.97, 12.8	4.0, 5.9	1,180, 1,700	109, 134

平均値±標準偏差 (2 例の場合は個別値)、*1 : DM4 及び S-methyl DM4 では ng/mL、*2 : 中央値 (最小値, 最大値) (2 例の場合は個別値)、*3 : DM4 及び S-methyl DM4 では ng・h/mL

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 0401 試験<2012 年 6 月～2018 年 3 月>)

上皮性卵巣癌及びその他の FRα 陽性の固形癌患者 206 例 (PK 解析対象は 205 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされた。

スケジュール A : 1 サイクルを 21 日間として、各サイクルの第 1 日目に本薬 0.15、0.5、1.0、2.0、3.3、5.0 及び 7.0 mg/kg (TBW) 又は本薬 5.0 及び 6.0 mg/kg (AIBW) を静脈内投与

スケジュール B : 1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に本薬 1.1、1.8、2.0 及び 2.5 mg/kg (AIBW) を静脈内投与

スケジュール A における本薬、総抗体、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータは表 23 及び表 24 のとおりであった。なお、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータは 6.0 mg/kg (AIBW) 投与のみで検討された。

表 23 本薬及び総抗体の PK パラメータ

測定対象	投与日	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-last} (mg・h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬	第 1 サイクル 第 1 日目	0.15 TBW	2	3.72、4.93	0.17、0.20	0.158、0.161	38.7、57.2
		0.5 TBW	1	11.5	6.60	1.19	114
		1.0 TBW	1	24.1	0.330	2.26	79.4
		2.0 TBW	1	42.8	0.780	4.96	105
		3.3 TBW	9	127±35.2	2.20 (1.5, 9.4)	12.3±3.30	121±14.3
		5.0 AIBW	7	129±46.9	7.70 (3.5, 9.4)	13.9±5.64	119±17.9
		5.0 TBW	11	182±42.1	4.10 (1.7, 9.3)	18.5±4.41	107±28.6
		6.0 AIBW	142	147±30.1	3.80 (1.2, 24)	16.4±4.18	119±22.6
		7.0 TBW	5	236±15.9	4.40 (3.2, 7.0)	24.8±3.82	120±23.8
	第 3 サイクル 第 1 日目	3.3 TBW	6	148±44.1	4.25 (1.5, 6.7)	14.4±2.30	114±11.8
		5.0 AIBW	3	127±10.4	3.70 (0.90, 7.0)	15.5±0.777	128±11.0
		5.0 TBW	6	212±43.9	4.05 (1.4, 5.7)	22.3±3.65	135±32.5
		6.0 AIBW	90	155±33.1	3.20 (1.1, 47)	18.9±4.94 ^{*2}	128±34.1
総抗体	第 1 サイクル 第 1 日目	0.15 TBW	2	2.77、5.10	0.17、0.20	0.0910、0.138	31.4、36.6
		0.5 TBW	1	12.0	2.80	1.35	146
		1.0 TBW	1	22.6	0.330	2.35	129
		2.0 TBW	1	36.5	0.780	5.81	161
		3.3 TBW	9	103±38.4	3.80 (1.7, 10)	14.6±3.70	192±31.3
		5.0 AIBW	7	158±73.5	3.70 (1.8, 7.7)	18.0±6.14	213±72.0
		5.0 TBW	11	174±41.9	4.30 (2.0, 8.9)	22.1±6.03	171±58.4
		6.0 AIBW	142	149±33.7	3.60 (1.1, 53)	20.3±5.90	187±54.0
		7.0 TBW	5	215±46.0	5.60 (2.7, 7.0)	30.2±6.60	177±36.5
	第 3 サイクル 第 1 日目	3.3 TBW	6	124±43.4	3.10 (1.5, 4.7)	20.0±4.46	186±41.3
		5.0 AIBW	3	146±14.4	2.80 (1.9, 3.0)	27.5±3.51	209±48.0
		5.0 TBW	6	204±52.0	3.65 (3.1, 25)	32.5±7.10	226±36.1
		6.0 AIBW	90	170±40.6	3.20 (0.93, 170)	29.3±9.61 ^{*2}	219±71.5

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 87 例

表 24 DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータ

測定対象	投与日	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
DM4	第 1 サイクル第 1 日目	6.0 AIBW	43	5.25±2.99	5.70 (1.7, 330)	246±133	73.8±29.0 ^{*2}
	第 3 サイクル第 1 日目		35	5.02±2.39	5.00 (1.1, 670)	270±95.6 ^{*3}	80.6±26.1 ^{*4}
S-methyl DM4	第 1 サイクル第 1 日目		45	12.4±12.4	49.0 (5.8, 500)	2,485±2,536	122±25.2 ^{*5}
	第 3 サイクル第 1 日目		35	9.97±5.49	23.0 (4.5, 670)	1,806±1,046 ^{*6}	130±23.5 ^{*7}

平均値±標準偏差、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 38 例、*3: 27 例、*4: 30 例、*5: 39 例、*6: 27 例、*7: 32 例

6.2.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 0403 試験<2016 年 3 月～2016 年 12 月>)

FRα 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性再発卵巣癌患者 366 例 (本薬群 248 例、ICC 群 118 例) (PK 解析対象は本薬群の 243 例) を対象に、本薬と ICC の有効性及び安全性を比較すること等を目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、各サイクルの第 1 日目に本薬 6.0 mg/kg (AIBW) を静脈内投与することとされた。

本薬、総抗体、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 本薬、総抗体、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータ

測定対象	投与日	例数	C _{max} (µg/mL ^{*1})	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{0-last} (mg·h/mL ^{*3})	t _{1/2} (h)
本薬	第 1 サイクル第 1 日目	235	137±62.3	2.00 (0.82, 500)	20.6±6.96 ^{*4}	118±27.9 ^{*4}
	第 3 サイクル第 1 日目	146	137±40.5	1.40 (0.17, 500) ^{*5}	22.5±5.13 ^{*6}	126±28.2 ^{*6}
総抗体	第 1 サイクル第 1 日目	235	136±56.5	2.10 (0.82, 500) ^{*7}	24.1±7.97 ^{*8}	189±63.5 ^{*4}
	第 3 サイクル第 1 日目	146	151±42.2	1.40 (0.17, 500) ^{*9}	32.0±8.35 ^{*10}	213±76.2 ^{*10}
DM4	第 1 サイクル第 1 日目	231	4.11±2.29	2.00 (0.82, 500)	517±241 ^{*11}	67.2±13.8 ^{*11}
	第 3 サイクル第 1 日目	143	3.87±1.96 ^{*12}	1.40 (0.53, 360)	436±156 ^{*13}	79.1±33.0 ^{*13}
S-methyl DM4	第 1 サイクル第 1 日目	234	6.98±6.79	170 (2.0, 560)	1,858±1,586 ^{*14}	123±27.1 ^{*14}
	第 3 サイクル第 1 日目	144	5.74±5.02	160 (1.0, 500)	1,585±1,306 ^{*15}	160±63.9 ^{*15}

平均値±標準偏差、*1：DM4 及び S-methyl DM4 では ng/mL、*2：中央値（最小値，最大値）、*3：DM4 及び S-methyl DM4 では ng·h/mL、*4：205 例、*5：145 例、*6：110 例、*7：234 例、*8：206 例、*9：144 例、*10：113 例、*11：73 例、*12：142 例、*13：53 例、*14：158 例、*15：98 例

また、6 例を対象に尿中代謝物が検討され、第 2、3 又は 4 サイクルの投与 4～24 時間後の尿中において、主に S-methyl DM4 及び DM4-Sulfo-SPDB のリシン体が検出された⁴⁰⁾。

6.2.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能の低下が本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬の構成成分である抗 FRα 抗体はタンパク分解経路等を介して消失すると考えること
- 海外第Ⅲ相試験（0403 試験）の結果から、本薬の構成成分である DM4 の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること（6.2.2.2 参照）
- PPK 解析（6.2.6 参照）により、腎機能⁴¹⁾の程度別に本薬 6 mg/kg（AIBW）を Q3W 投与した際の第 1 サイクルにおける本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の C_{max} 及び AUC_{0-21day} を推定した結果、腎機能が正常な患者と軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと（表 26）

⁴⁰⁾ 投与 4～24 時間後における DM4、S-methyl DM4 及び DM4-Sulfo-SPDB のリシン体の尿中濃度の平均値は、それぞれ 1.32、6.86 及び 7.19 nmol/L であった。

⁴¹⁾ CLcr (mL/min) が①90 以上、②60 以上 90 未満、③30 以上 60 未満及び④30 未満の場合、それぞれ①腎機能が正常、②軽度、③中等度及び④重度の腎機能障害とされた。なお、申請者は、PPK 解析に含まれた患者のうち、本薬を申請用法・用量で投与された重度の腎機能障害を有する患者は 1 例のみであったことから、当該患者における PK は十分に評価できなかった旨を説明している。

表 26 腎機能障害の程度別の本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータ (PPK 解析による推定値)

測定対象	腎機能障害の程度	例数	C _{max} (nmol/mL)	AUC _{0-21day} (nmol・h/mL)
本薬	正常	239	0.962 (11.6)	112 (17.3)
	軽度	291	0.922 (13.0)	109 (18.4)
	中等度	161	0.890 (12.8)	106 (18.1)
DM4	正常	239	0.00617 (30.8)	0.364 (33.3)
	軽度	291	0.00600 (30.7)	0.353 (33.3)
	中等度	161	0.00561 (30.0)	0.328 (32.5)
S-methyl DM4	正常	239	0.0130 (59.3)	2.63 (60.9)
	軽度	291	0.0111 (62.8)	2.23 (65.3)
	中等度	161	0.0107 (60.5)	2.20 (62.3)

幾何平均値 (変動係数%)

6.2.4 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

PPK 解析 (6.2.6 参照) により、肝機能⁴²⁾ の程度別に本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W 投与した際の第 1 サイクルにおける本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の C_{max} 及び AUC_{0-21day} を推定した結果、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと (表 27) を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。一方、DM4 は主に肝代謝により消失すること (4.4.1 参照) に加え、臨床試験に組み入れられた中等度及び重度の肝機能障害を有する患者は限られており、当該患者に対する本薬投与の安全性は明らかではないことを踏まえると、本薬投与時には注意する必要があると、当該内容を添付文書で注意喚起する。

表 27 肝機能障害の程度別の本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータ (PPK 解析による推定値)

測定対象	肝機能障害の程度	例数	C _{max} (nmol/mL)	AUC _{0-21day} (nmol・h/mL)
本薬	正常	589	0.931 (12.7)	110 (17.3)
	軽度	101	0.910 (13.4)	103 (21.1)
DM4	正常	589	0.00597 (31.4)	0.351 (33.8)
	軽度	101	0.00590 (26.8)	0.348 (30.0)
S-methyl DM4	正常	589	0.0115 (62.7)	2.32 (64.3)
	軽度	101	0.0122 (56.1)	2.50 (60.6)

幾何平均値 (変動係数%)

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (0401 試験) のデータに基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連が線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬 6.0 mg/kg (AIBW) を Q3W 投与した際の第 1 サイクルにおける本薬の C_{max} (平均値: 146.9 μg/mL) の ΔQTcF の 95%CI の上限は 1.11 ms と推定された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

⁴²⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。なお、PPK 解析に含まれた患者のうち、本薬を申請用法・用量で投与された中等度の肝機能障害を有する患者は 1 例のみであり、重度の肝機能障害を有する患者は含まれなかったことから、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者における PK は十分に評価できなかった旨を申請者は説明している

6.2.6 PPK 解析

海外第 I 相試験 (0401 試験) 及び海外第 III 相試験 (MIRASOL 試験、SORAYA 試験及び 0403 試験) で得られた本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の PK データ (758 例、本薬 : 7,949 測定時点、DM4 : 3,042 測定時点、S-methyl DM4 : 4,762 測定時点) ⁴³⁾ に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.4)。なお、①本薬、②DM4 及び③S-methyl DM4 の PK は、それぞれ①線形及び非線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、②経時的な薬物抗体比の低下に基づく 2-コンパートメントモデル、並びに③DM4 の代謝により生成される 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は、表 28 のとおりであった。

表 28 検討された共変量

測定対象	PK パラメータ	共変量
本薬	CL	年齢、AIBW、アルブミン、ALP、ALT、AST、CLcr、腫瘍量、腫瘍 FRα 発現量 (low/medium/high)、前治療歴の数、人種、可溶性 FRα
	V1 及び V2	年齢、AIBW、アルブミン、腫瘍量、腫瘍 FRα 発現量 (low/medium/high)
	V _{max}	アルブミン、腫瘍 FRα 発現量 (low/medium/high)
	K _m	アルブミン、腫瘍 FRα 発現量 (low/medium/high)
DM4	CL40 及び METDM4	年齢、AIBW、CLcr、ALP、ALT、AST、CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用有無
	V	AIBW、腫瘍量
S-methyl DM4	CL	AIBW、CLcr、ALP、ALT、AST、CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用
	V	AIBW、腫瘍量

本薬の①CL 及び②V1 に対する有意な共変量として、それぞれ①AIBW、アルブミン、腫瘍量及び可溶性 FRα、並びに②年齢及び AIBW が選択された。また、DM4 の METDM4 に対する有意な共変量として、AIBW 及び ALT が選択された。なお、S-methyl DM4 の PK パラメータに対する有意な共変量は選択されなかった。

申請者は、本薬又は DM4 の最終モデルに共変量として含まれたアルブミン、腫瘍量、可溶性 FRα、年齢及び ALT のそれぞれについて、PPK 解析に含まれた全集団の中央値の患者に対する 5 及び 95 パーセントイル値の患者における、本薬又は DM4 の曝露量 (定常状態の C_{max} 及び AUC_{tau}) の比は 0.8~1.25 の範囲内であったことから、当該共変量に基づく用量調節は不要と考える旨を説明している。

⁴³⁾ 解析対象とされた患者の背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
 年齢 : 63.0 (32.0, 89.0) 歳、65 歳以上の患者 : 65 歳以上 339 例、65 歳未満 419 例、75 歳以上の患者 : 75 歳以上 85 例、75 歳未満 673 例、体重 : 67.0 (36.1, 136) kg、理想体重 : 53.4 (25.5, 75.0) kg、AIBW : 59.2 (38.7, 96.7) kg、除脂肪体重 : 44.3 (28.9, 74.8) kg、体表面積 : 1.72 (1.26, 2.46) m²、性別 : 男性 6 例、女性 752 例、身長 : 162 (131, 183) cm、BMI : 25.8 (15.0, 53.7) kg/m²、ALP : 90.0 (11.0, 1.24×10³) IU/L、ALT : 18.0 (2.00, 166) IU/L、AST : 21.0 (8.00, 159) IU/L、アルブミン : 4.00 (1.90, 5.30) g/dL、クレアチニン : 68.1 (35.0, 177) µmol/L、CLcr : 78.2 (27.5, 232) mL/min、腎機能 : 正常 261 例、軽度 318 例、中等度 177 例、重度 2 例、肝機能 : 正常 648 例、軽度 108 例、中等度 1 例、不明 1 例、可溶性 FRα : 40.4 (7.93, 1.12×10⁴) pmol/L、腫瘍量 : 54 (10, 454) mm、腫瘍 FRα 発現量 : High 536 例、medium 140 例、Low 44 例、Very Low 29 例、不明 9 例、CYP3A 阻害剤 : 非併用 673 例、弱い阻害剤 21 例、中程度阻害剤 64 例、CYP3A 誘導剤 : 非併用 757 例、中程度誘導剤 1 例、P-gp 阻害剤併用 : 非併用 702 例、シンバスタチン併用 36 例、その他の P-gp 阻害剤 20 例、前治療歴数 : 無し 4 例 (0403 試験)、1 つ 48 例 (0401 試験、MIRASOL 試験及び SORAYA 試験)、1~2 つ 154 例 (0403 試験)、2 つ 155 例 (0401 試験、MIRASOL 試験及び SORAYA 試験)、3 つ 292 例 (0401 試験、0403 試験、MIRASOL 試験及び SORAYA 試験)、4 つ 43 例 (0401 試験、MIRASOL 試験及び SORAYA 試験)、人種 : 白人 642 例、黒人 20 例、アジア人 43 例、アメリカンインディアン 2 例、その他 51 例

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

海外第Ⅲ相試験（MIRASOL 試験）のデータに基づき、第 1 サイクルの本薬及び DM4 の曝露量（ $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-21\text{day}}$ 及び C_{trough} ）⁴⁴⁾ と PFS、OS 等との関連が検討された。その結果、本薬の C_{trough} の増加に伴い、PFS 及び OS が延長する傾向が認められた。一方、本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-21\text{day}}$ 並びに DM4 の曝露量と PFS 及び OS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅰ相試験（0401 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MIRASOL 試験、SORAYA 試験及び 0403 試験）のデータに基づき、第 1 サイクルの本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の曝露量（ $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-21\text{day}}$ 及び C_{trough} ）⁴⁴⁾ と、Grade 2 以上の眼の有害事象⁴⁵⁾、眼の有害事象⁴⁵⁾ 発現までの期間、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー、Grade 2 以上の肺臓炎、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象との関連が検討された⁴⁶⁾。その結果、本薬の $AUC_{0-21\text{day}}$ の増加に伴い、Grade 2 以上の眼の有害事象及び末梢性ニューロパチーの発現割合が増加する傾向が認められ、眼の有害事象発現までの期間が短くなる傾向が認められた。また、S-methyl DM4 の $C_{\max}$ の増加に伴い、重篤な有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と Grade 2 以上の肺臓炎及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合との間、並びに DM4 の曝露量と検討された安全性評価項目との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8 PK の国内外差

申請者は、PPK 解析（6.2.6 参照）により推定された、本薬 6.0 mg/kg（AIBW）を Q3W 投与した際の第 1 サイクルにおける本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-21\text{day}}$ は、日本人患者と外国人患者との間で同程度であったこと（表 29）から、本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

表 29 本薬、DM4 及び S-methyl DM4 の PK パラメータ（PPK 解析による推定値）

測定対象	人種	例数	$C_{\max}$ (nmol/mL)	$AUC_{0-21\text{day}}$ (nmol・h/mL)
本薬	日本人	28	0.907 (12.4)	101 (16.4)
	外国人	694	0.928 (12.7)	109 (17.8)
DM4	日本人	28	0.00463 (19.3)	0.277 (19.8)
	外国人	694	0.00594 (31.3)	0.351 (33.1)
S-methyl DM4	日本人	28	0.0107 (56.9)	2.37 (62.9)
	外国人	694	0.0118 (63.3)	2.37 (64.5)

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

⁴⁴⁾ PPK 解析（6.2.6 参照）により推定された。

⁴⁵⁾ 角膜症及び霧視

⁴⁶⁾ Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象に加え、臨床試験において、発現割合の高かった眼障害、本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められた肺臓炎、及び本薬と同様に微小管重合を阻害する薬剤において注意が必要とされている事象である末梢性ニューロパチーが解析に含められた。

6.R.1 免疫原性について

ADA の発現状況は、海外第 I 相試験 (0401 試験) 及び海外第 III 相試験 (0403 試験、MIRASOL 試験及び SORAYA 試験) において検討された。当該試験に組み入れられた患者のうち、本薬 6.0 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与され、本薬投与後に ADA が評価された卵巣癌患者 (626 例) において、57 例 (9.1%) で ADA が検出され、うち 34 例 (5.4%) で中和抗体が検出された。

申請者は、ADA が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記 4 試験において、本薬 6.0 mg/kg (AIBW) が静脈内投与され、ADA の測定時点で本薬の PK が検討可能であった患者のうち、ADA 陽性例、ADA 陰性例、中和抗体陽性例及び中和抗体陰性例における血漿中本薬濃度は表 30 のとおりであった。ADA 陽性例と ADA 陰性例との間で血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかったことから、ADA が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。一方、中和抗体陰性例と比較して、中和抗体陽性例では血漿中本薬濃度が低値を示す傾向が認められたものの、中和抗体陽性の患者数が限られていたこと等から、中和抗体が本薬の PK に及ぼす影響を明確に結論付けることは困難と考える。

表 30 ADA 及び中和抗体陽性例並びに陰性例における血漿中本薬濃度^{*1}

試験名	投与日	ADA 陽性例		ADA 陰性例		中和抗体陽性例		中和抗体陰性例	
		例数	投与前濃度 (μmol/L)	例数	投与前濃度 (μmol/L)	例数	投与前濃度 (μmol/L)	例数	投与前濃度 (μmol/L)
0401 試験	第 2 サイクル 第 1 日目	6	0.0367±0.011	125	0.0336±0.016	3	0.0238±0.021	6	0.0379±0.009
	第 4 サイクル 第 1 日目	4	0.0495±0.025	91	0.0437±0.021	2	0.0241、0.0262	5	0.0564±0.019
	第 6 サイクル 第 1 日目	3	0.0493±0.038	54	0.0527±0.027	1	0.0316	5	0.0554±0.021
0403 試験	第 2 サイクル 第 1 日目	18	0.0249±0.015	195	0.0524±0.120	15	0.0273±0.016	7	0.0316±0.012
	第 4 サイクル 第 1 日目	10	0.0419±0.018	155	0.0517±0.022	10	0.0316±0.017	6	0.0570±0.012
MIRASOL 試験	第 2 サイクル 第 1 日目	23	0.0266±0.017	173	0.0368±0.018	9	0.0265±0.022	39	0.0349±0.017
	第 4 サイクル 第 1 日目	15	0.0417±0.020	139	0.0484±0.022	5	0.0348±0.018	34	0.0504±0.021
SORAYA 試験	第 2 サイクル 第 1 日目	3	0.0237±0.020	74	0.0406±0.045	2	0.0017、0.0401	8	0.0291±0.014
	第 4 サイクル 第 1 日目	1	0.0463	39	0.0467±0.023	1	0.0463	3	0.0530±0.014

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)、*1: ADA については本薬投与前に ADA 陽性と判定された患者を除外して解析し、中和抗体については本薬投与前に ADA 陽性と判定された患者を含めて解析した。

また、ADA 及び中和抗体の有無別の有効性及び安全性は表 31 及び表 32 のとおりであり、MIRASOL 試験において、ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例及び中和抗体陽性例で PFS が短い傾向が認められ、本薬投与後の免疫原性に関連する有害事象⁴⁷⁾の発現割合は増加する傾向が認められた。しかしながら、ADA 陽性及び中和抗体陽性の患者数は限られていたこと等を考慮すると、ADA 及び中和抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響を明確に結論付けることは困難であると考え。

⁴⁷⁾ MedDRA SMQ の「過敏症 (狭域)」に該当する事象、並びに MedDRA PT の「サイトカイン増加」、「サイトカイン放出症候群」及び「サイトカインストーム」に該当する事象を集計した。

表 31 ADA 陰性例、陽性例及び中和抗体陽性例における PFS
(MIRASOL 試験、治験担当医師判定、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

	ADA 陰性例 (186 例)	ADA 陽性例 (27 例)	中和抗体陽性例 (10 例)
PFS (カ月)	5.68 [4.57, 6.90]	3.06 [1.64, 5.85]	2.61 [1.28, 5.88]

中央値 [95%CI]

表 32 ADA 陰性例、陽性例及び中和抗体陽性例における免疫原性に関連する有害事象の発現割合
(MIRASOL 試験、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	ADA 陰性例 (186 例)	ADA 陽性例 (27 例)	中和抗体陽性例 (10 例)
免疫原性に関連する有害事象	12 (6.5)	7 (25.9)	3 (30.0)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明は一定の理解が可能であるものの、中和抗体陽性例において本薬の曝露量が低下する傾向が認められていることに加え、ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例及び中和抗体陽性例において PFS が短縮する傾向、並びに本薬投与後の免疫原性に関連する有害事象の発現割合が増加する傾向が認められていることを考慮すると、ADA 及び中和抗体の発現が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響に関して引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

DM4 及び S-methyl DM4 は CYP3A の基質であること (4.3.1 参照) から、PPK 解析 (6.2.6 参照) により、CYP3A 阻害剤が DM4 及び S-methyl DM4 の PK に及ぼす影響を推定した⁴⁸⁾。

その結果、CYP3A 阻害剤が併用されなかった患者と、ホスアプレピタント及びラニチジン (弱い CYP3A 阻害剤) が併用された患者又は中程度の CYP3A 阻害剤⁴⁹⁾ が併用された患者との間で、DM4 及び S-methyl DM4 の C_{max} 及び $AUC_{0-21day}$ に明確な差異は認められなかったこと (図 1) から、弱い又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

一方で、強い CYP3A 阻害剤との併用が DM4 及び S-methyl DM4 の PK に及ぼす影響は明らかではないことから、強い CYP3A 阻害剤との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

⁴⁸⁾ 第 1～3 サイクルの全期間で本薬と CYP3A 阻害剤が併用投与された患者における PPK 解析

⁴⁹⁾ アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、クロトリマゾール、ジルチアゼム、フルコナゾール及びベラパミル

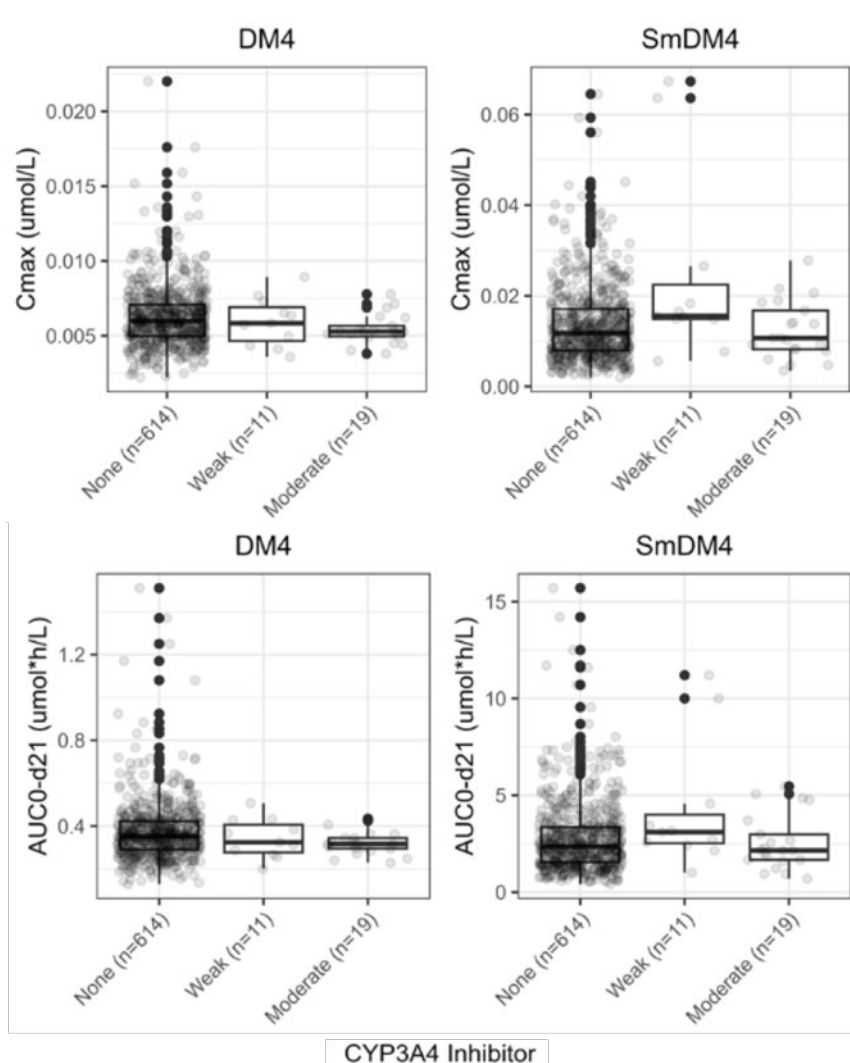


図1 本薬と CYP3A 阻害剤が併用されなかった患者及び本薬と弱い CYP3A 阻害剤又は中程度の CYP3A 阻害剤が併用された患者における DM4 (左図) 及び S-methyl DM4 (右図) の PK パラメータ (PPK 解析における推定値、上図: C_{max} 、下図: $AUC_{0-21day}$)

また、DM4 及び S-methyl DM4 は CYP3A の基質であること (4.3.1 参照) を踏まえると、CYP3A 誘導剤との併用により DM4 及び S-methyl DM4 の曝露量が低下する可能性はあるものの、DM4 の曝露量と PFS 等との間に明確な関連は認められなかったこと (6.2.7.1 参照) を考慮すると、CYP3A 誘導剤との併用が本薬投与時の有効性に及ぼす影響は限定的であると考えられることから、CYP3A 誘導剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と P-gp 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

DM4 及び S-methyl DM4 は P-gp の基質であること (4.5.3 参照) から、PPK 解析 (6.2.6 参照) により、P-gp 阻害剤が DM4 及び S-methyl DM4 の PK に及ぼす影響を推定した⁵⁰⁾。

⁵⁰⁾ 第 1～3 サイクルの全期間で本薬と P-gp 阻害剤が併用投与された患者における PPK 解析

その結果、P-gp 阻害剤が併用されなかった患者と、シンバスタチン（P-gp 阻害剤）が併用された患者又はその他の P-gp 阻害剤⁵¹⁾が投与された患者との間で、DM4 及び S-methyl DM4 の C_{max} 及び $AUC_{0-21day}$ に明確な差異は認められなかったこと（図 2）から、P-gp 阻害剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

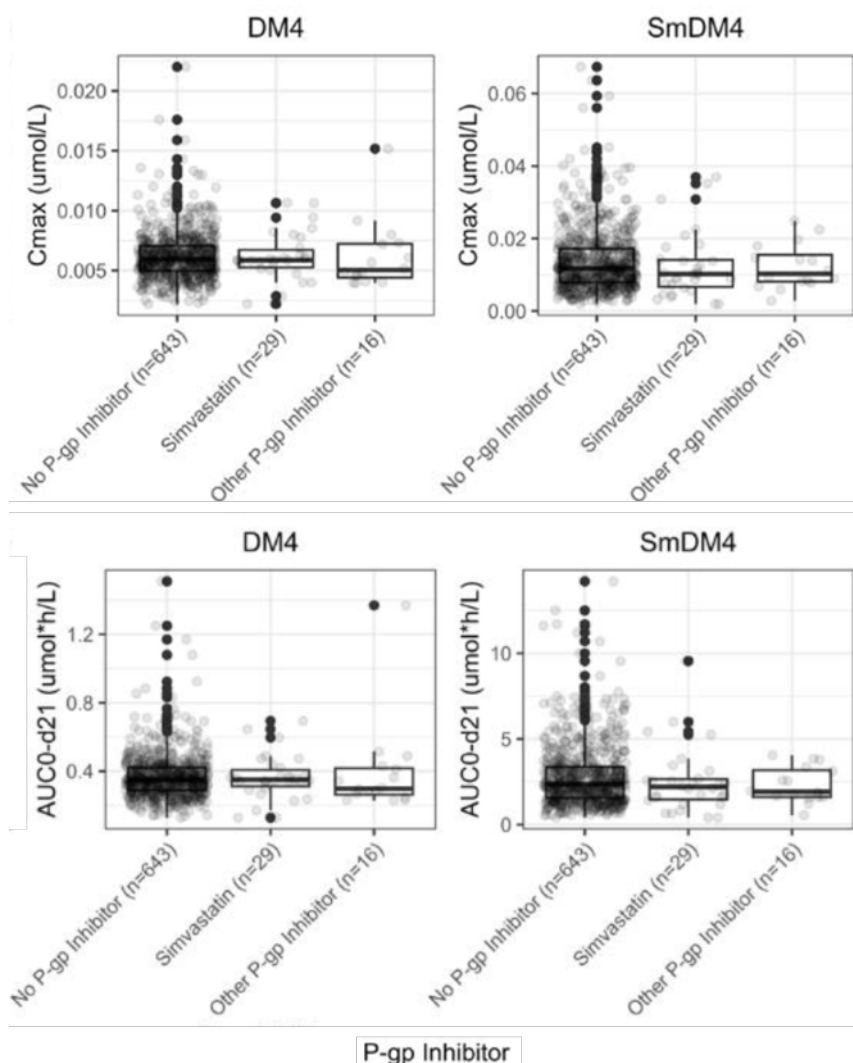


図 2 本薬と P-gp 阻害剤が併用されなかった患者及び本薬とシンバスタチン（P-gp 阻害剤）又はその他の P-gp 阻害剤が併用された患者における DM4（左図）及び S-methyl DM4（右図）の PK パラメータ（PPK 解析における推定値、上図： C_{max} 、下図： $AUC_{0-21day}$ ）

機構は、申請者の説明を了承した。

⁵¹⁾ アミオダロン、カルベジロール、プロパフェノン及びベラパミル

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 33 に示す試験が提出された。

表 33 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	1501 (jRCT2031 240057)	I / II	＜第 I 相パート＞ FR α 陽性 ^{*1} の進行卵巣癌及びその他の進行固形癌患者 ＜第 II 相パート＞ 1～3 つの化学療法歴を有する FR α 高発現 ^{*1} の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者	28 ＜第 I 相パート＞ 3 ＜第 II 相パート＞ 25	本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 有効性 PK
	海外	0401 (NCT0160 9556)	I	上皮性卵巣癌及びその他の FR α 陽性 ^{*2} の進行固形癌患者	206	＜用量漸増パート＞ ・スケジュール A: 本薬 0.15～7 mg/kg (TBW) 又は、5 若しくは 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与 ・スケジュール B: 28 日を 1 サイクルとして、本薬 1.1～2.5 mg/kg (AIBW) を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与 ＜用量拡大パート＞ 本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
		MIRASOL (NCT0420 9855)	III	1～3 つの化学療法歴を有する FR α 高発現 ^{*1} の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者	453 ① 227 ② 226	① 本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与 ② ICC ^{*4}	有効性 安全性
		SORAYA (NCT0429 6890)	III	1～3 つの化学療法歴 (うち少なくとも 1 つは BV を含む) を有する FR α 高発現 ^{*1} の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者	106	本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	0403 (NCT0263 1876)	III	1～3 つの化学療法歴を有する FR α 中発現又は高発現 ^{*3} の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者	366 ① 248 ② 118	① 本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W ② ICC ^{*4}	有効性 安全性 忍容性

*1: FOLR1 を用いた PS2+スコアリング法で、FR α 陽性は 1+以上の強度で腫瘍細胞の 1%以上が染色される場合と定義され、FR α 高発現は強度 2+以上で腫瘍細胞の 75%以上が染色される場合と定義された、*2: Leica FR α IHC アッセイを用いた PS2+スコアリング法で、1+以上の強度で腫瘍細胞の 1%以上が染色される場合 (用量漸増パート)、又は RPA アッセイを用いた PS2+スコアリング法で、2+以上の強度で腫瘍細胞の 25%以上が染色される場合 (用量拡大パート) と定義された、*3: FOLR1 を用いた 10 倍スコアリング法で、顕微鏡対物レンズ 10 倍以下で認められる FR α 膜染色を伴う腫瘍細胞 50%以上が最低発現レベルとされ、FR α 中発現は 50%以上 75%未満の腫瘍細胞が染色される場合、FR α 高発現は 75%以上の腫瘍細胞が染色される場合と定義された、*4: PTX、PLD 又はノギテカンのいずれかを治験担当医師が選択することとされた (用法・用量は表 34 参照)

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 34 のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

表 34 各臨床試験において用いられた本薬以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
PTX	80 mg/m ² を QW で静脈内投与
PLD	4 週間を 1 サイクルとして、40 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
ノギテカン	4 週間を 1 サイクルとして、4 mg/m ² を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与、又は 3 週間を 1 サイクルとして 1.25 mg/m ² を第 1～5 日目に連日静脈内投与

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 1501 試験<2024 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2025 年 4 月 16 日] >)

FR α 陽性⁵²⁾ の進行卵巣癌等⁵³⁾ (第 I 相パート、目標症例数 : 3 例以上) 及び 1～3 つの化学療法歴を有する FR α 高発現⁵²⁾ の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者⁵⁴⁾ (第 II 相パート、目標症例数 : 約 22 例⁵⁵⁾) を対象に、本薬の安全性、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 15 施設 (第 I 相パート : 2 施設、第 II 相パート : 15 施設) で実施された。

用法・用量は、本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

第 I 相パートに登録された 3 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。また、第 II 相パートに登録された 25 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び FAS⁵⁶⁾ とされた。有効性の解析対象は FAS とされた。

第 I 相パートにおいて、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、3 例全例で DLT は認められず、日本人患者における本薬 6 mg/kg (AIBW) Q3W 投与の忍容性が確認された。

第 II 相パートの主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率⁵⁷⁾ の主要解析は、登録されたすべての患者が少なくとも 2 回の腫瘍評価を受けた後又は早期に治療を中止した後に実施することとされた。当該結果 (2025 年 4 月 16 日データカットオフ) は表 35 のとおりであった。

⁵²⁾ FOLR1 を用いた PS2+スコアリング法で、FR α 陽性は 1+以上の強度で腫瘍細胞の 1%以上が染色される場合と定義され、FR α 高発現は強度 2+以上で腫瘍細胞の 75%以上が染色される場合と定義された。

⁵³⁾ 進行卵巣癌又はその他の進行固形癌を有し、標準的治療に抵抗性又は難治性、標準的治療がない又は標準的治療を拒否している患者が対象とされた。前治療歴の数の上限は設けられなかった。

⁵⁴⁾ 高異型度漿液性上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌の患者が対象とされた。白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴が 1 つの場合は PFI が 3～6 カ月、2 又は 3 の場合は PFI が 6 カ月以内の患者が対象とされ、白金系抗悪性腫瘍剤による一次治療中に白金系抗悪性腫瘍剤不応性 (PFI が 3 カ月以内と定義) であった患者は除外された。

⁵⁵⁾ 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率について、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性卵巣癌を対象とした複数の第 III 相試験において、単剤化学療法群の奏効率が 4～13.2%であったこと (JAMA Oncol 2023; 9: 851-9) 及び MIRASOL 試験における ICC 群の治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) が 15.9 [11.4, 21.4] であったこと等を参考に、閾値は 16%と設定された。また、MIRASOL 試験における本薬群の治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) が 42.3 [35.8, 49.0] であったことから本薬における奏効率を 42%と仮定し、有意水準 (片側) 0.05、有効性の解析対象を 20 例とした場合、検出力は 80%超であることから、脱落率 10%を考慮し、目標症例数は 22 例とされた。

⁵⁶⁾ 本薬を 1 回以上投与されたすべての患者と定義された。

⁵⁷⁾ CR 又は PR が確認された患者の割合と定義された。腫瘍評価は投与開始から最初の 36 週間は投与開始日から 6 週間ごと (±1 週)、それ以降は 12 週間ごと (±3 週) に実施された。

表 35 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、FAS、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	25 例
CR	2 (8.0)
PR	9 (36.0)
SD	11 (44.0)
PD	3 (12.0)
NE	0
奏効 (CR+PR)	11
(奏効率 [90%CI*] (%))	(44.0 [27.0, 62.1])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 0401 試験<2012 年 6 月～2018 年 3 月>)

上皮性卵巣癌及びその他の FR α 陽性の進行固形癌患者（目標症例数は、用量漸増パート：69 例、用量拡大パート：140 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 12 施設で実施された。本試験において用いられた FR α 陽性の定義は表 36 のとおりであった。

表 36 0401 試験において用いられた FR α 陽性の定義の一覧

用量漸増パート	Leica FR α IHC アッセイを用いた PS2+スコアリング法で、1+以上の強度で腫瘍細胞の 1%以上が染色される場合
用量拡大パート	RPA を用いた PS2+スコアリング法で、2+以上の強度で腫瘍細胞の 25%以上が染色される場合

用法・用量は、以下のとおり設定され、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。用量漸増パートは 2 つのスケジュールで行われた。

- 用量漸増パート（スケジュール A）：本薬 0.15～7.0 mg/kg (TBW) 又は 5 若しくは 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与
- 用量漸増パート（スケジュール B）：4 週間を 1 サイクルとして、本薬 1.1～2.5 mg/kg (AIBW) を各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与
- 用量拡大パート：本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与

本試験に登録された 206 例（用量漸増パート 69 例（スケジュール A 44 例、スケジュール B 25 例）、用量拡大パート 137 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量漸増パートの全例が DLT の評価対象とされた。

スケジュール A 及びスケジュール B では、それぞれ本薬投与開始後 21 日目及び 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、本薬 5 mg/kg (TBW) 投与群（スケジュール A）、7 mg/kg (TBW) 投与群（スケジュール A）及び 2.5 mg/kg (AIBW) 投与群（スケジュール B）で、それぞれ 1/11 例（Grade 3 の低リン血症）、1/5 例（Grade 3 の点状角膜炎）及び 1/7 例（Grade 3 の下痢）に DLT が認められ、本薬の MTD は 6 mg/kg (AIBW) Q3W と決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は用量漸増パートのスケジュール A で 2/44 例（遠隔転移を伴う新生物及び肺炎各 1 例）、スケジュール B で 1/25 例（疾患進行）、用

量拡大パートで 7/137 例（疾患進行 5 例、誤嚥及び中枢神経系転移各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：MIRASOL 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

1～3 つの化学療法歴を有する FR α 高発現⁵⁸⁾の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者⁵⁹⁾（目標症例数：430 例⁶⁰⁾）を対象に、本薬と ICC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が海外 136 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 6 mg/kg（AIBW）を Q3W で、ICC 群では PTX、PLD 又はノグテカン（用法・用量は表 34 参照）をそれぞれ静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化⁶¹⁾された 453 例（本薬群 227 例、ICC 群 226 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 28 例（本薬群 9 例、ICC 群 19 例）を除く 425 例（本薬群 218 例、ICC 群 207 例）が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS⁶²⁾の解析は少なくとも 330 件の PFS イベントが観察された時点で解析を実施することとされ、主要解析（2023 年 3 月 6 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 37 及び図 3 のとおりであった。

⁵⁸⁾ FOLR1 を用いた PS2+スコアリング法で、強度 2+以上で 75%以上の腫瘍細胞が染色される場合と定義された。

⁵⁹⁾ 高異型度漿液性上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌患者が対象とされた。白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴が 1 つの場合は PFI が 3～6 カ月、2 又は 3 つの場合は PFI が 6 カ月以内の患者が対象とされた。一次治療中に白金系抗悪性腫瘍剤不応性（PFI が 3 カ月以内と定義）を示した患者は除外された。

⁶⁰⁾ 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌を対象とした AURELIA 試験（J Clin Oncol. 2014; 32: 1302-8）において、単剤化学療法群における PFS の中央値が 3.4 カ月であったこと等を参考に ICC 群における中央値を 3.5 カ月、ICC 群に対する本薬群のハザード比を 0.7（本薬群における中央値は 5.0 カ月）と仮定し、本薬群及び ICC 群への割付比を 1：1、有意水準（両側）0.05 とした場合、検出力 90%を確保するために必要なイベント数は 330 件と算出されたことから、脱落率等を考慮し、目標症例数は 430 例とされた。

⁶¹⁾ 前治療数（1、2、3）及び ICC（PTX、PLD、ノグテカン）を層別因子として、本薬群及び ICC 群に 1：1 の割付比で無作為化された。

⁶²⁾ 無作為化された日から、治験担当医師判定による PD 又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。腫瘍評価は投与開始から最初の 36 週間は 6 週間（ ± 1 週）ごと、その後は 12 週間（ ± 3 週）ごとに実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースライン時又はベースライン後の腫瘍評価が実施されず、無作為化された日から 105 日以内に死亡しなかった患者は、無作為化された日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められる前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療が開始された患者は、新たな抗悪性腫瘍剤による治療が開始される前の最終腫瘍評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められなかった患者は、最終腫瘍評価日
- ・ 2 回以上連続して腫瘍評価が実施されず、その後に疾患進行又は死亡が認められた患者は、疾患進行又は死亡が認められる前の最終腫瘍評価日

表 37 PFS の主要解析結果 (治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	227	226
イベント数 (%)	176 (77.5)	166 (73.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.62 [4.34, 5.95]	3.98 [2.86, 4.47]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.65 [0.521, 0.808]	
p 値 (両側) ^{*2}	<0.0001 ^{*3}	

*1: 前治療数 (1、2、3) 及び ICC (PTX、PLD、ノギテカン) を層別因子とし、統計解析計画に基づき併合した層を用いた層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層)、*3: 有意水準 (両側) 0.05

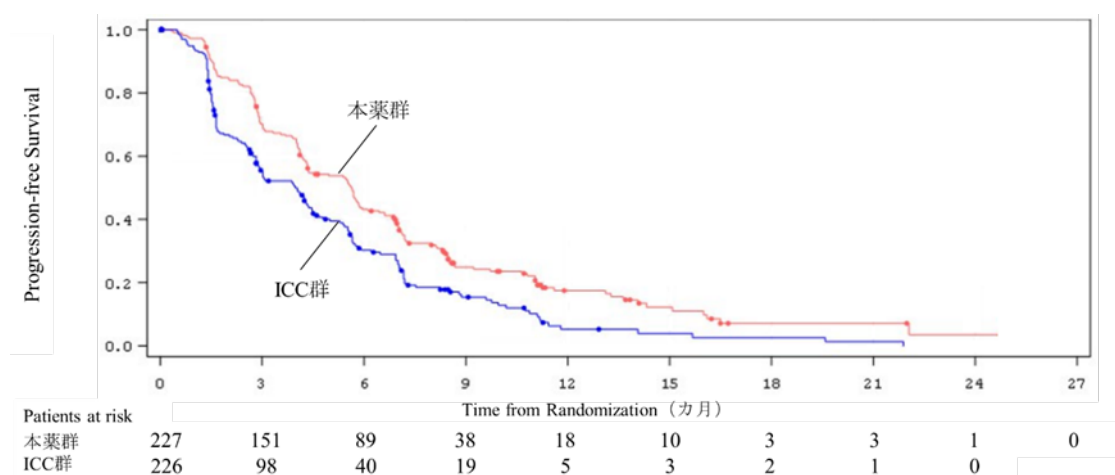


図 3 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は本薬群の 9/218 例 (疾患進行 6 例、呼吸不全、腸閉塞及び心肺不全各 1 例)、ICC 群の 11/207 例 (疾患進行 7 例、敗血症性ショック、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、腸閉塞及び不明各 1 例) に認められた。死亡に至った有害事象のうち、ICC 群の敗血症性ショックは、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: SORAYA 試験<2020 年 7 月~2022 年 11 月>)

1~3 つの化学療法歴⁶³⁾を有する FR α 高発現⁶⁴⁾の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者⁶⁵⁾ (目標症例数: 110 例⁶⁶⁾)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 39 施設で実施された。

⁶³⁾ 少なくとも 1 つは BV を含む化学療法とされた。

⁶⁴⁾ FOLR1 を用いた PS2+スコアリング法で、強度 2+以上で 75%以上の腫瘍細胞が染色される場合と定義された。

⁶⁵⁾ 高異型度漿液性上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌患者が対象とされた。白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴が 1 つの場合は PFI が 3~6 カ月、2 又は 3 の場合は PFI が 6 カ月以内の患者が対象とされた。一次治療中に白金系抗悪性腫瘍剤不応性を示した患者 (PFI が 3 カ月以内と定義) は除外された。

⁶⁶⁾ 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験医師判定による奏効率について、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性卵巣癌を対象とした複数の海外第Ⅲ相試験において、標準的な単剤化学療法の奏効率が 4~13% (J Clin Oncol 2014; 32: 1302-8、Avastin [package insert]. San Francisco, CA: Genentech, Inc. 2022、Gynecol Oncol 2021; 163: 237-45、J Clin Oncol 2021; 39: 3671-81 及び Lancet Oncol 2021; 22: 1034-46) であったことを参考に、閾値を 12%と設定した。0403 試験における FR α 高発現を有する患者の BICR による奏効率 [95%CI] (%) が 24 [17.2, 31.5] であったこと等を踏まえ、本薬における奏効率を 24%と仮定し、有意水準 (片側) 0.025、症例数を 105 例とした場合、検出力は 91%と算出されたことから、脱落率を考慮して設定された。

用法・用量は、本薬 6 mg/kg (AIBW) を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 106 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。そのうち有効性の評価が可能であった 105 例⁶⁷⁾ が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率⁶⁸⁾ の主要解析は、すべての患者が (i) ベースライン後少なくとも 4 回の腫瘍評価を受けた、(ii) 放射線学的疾患進行が確認された、(iii) 本薬の初回投与から 105 日以内に死亡又は臨床的進行が認められた又は (iv) その他の理由により試験を中止した時点で実施することとされた。当該結果 (20 年 月 日データカットオフ) は表 38 のとおりであった。

表 38 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、奏効評価可能解析対象集団、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	105 例
CR	5 (4.8)
PR	29 (27.6)
SD	48 (45.7)
PD	20 (19.0)
NE	3 (2.9)
奏効 (CR+PR)	34
(奏効率 [95%CI*] (%))	(32.4 [23.6, 42.2])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 7/106 例 (疾患進行 4 例、呼吸不全、小腸閉塞及びその他⁶⁹⁾ 各 1 例) に認められ、呼吸不全の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 0403 試験<2016 年 3 月~20 年 月>)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は本薬群の 9/243 例 (疾患進行 6 例、心停止 2 例、腸管穿孔 1 例)、ICC 群の 6/109 例 (疾患進行及び敗血症各 3 例) に認められた。死亡に至った有害事象のうち、ICC 群の敗血症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、1~3 つの化学療法歴のある FRα 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する本薬の有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験 (MIRASOL 試験) の結果を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、

⁶⁷⁾ 安全性の解析対象のうち、ベースラインの画像評価で治験担当医師の評価により測定可能病変が認められなかった 1 例が除外された。

⁶⁸⁾ CR 又は PR が確認された患者の割合と定義された。腫瘍評価は投与開始から最初の 36 週間はサイクル 1 の Day1 から 6 週間ごと (±1 週)、それ以降は 12 週間ごと (±3 週) に実施された。

⁶⁹⁾ 6 歳女性。本薬の最終投与は第 22 日目であった。第 24 日目に Grade 3 の大腸閉塞により入院し、第 31 日目に腹痛が悪化し、症状緩和を目的に実施された鎮静により同日死亡した。

MIRASOL 試験と同様の患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (1501 試験) の第 II 相パートの結果に基づき評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、1～3 つの化学療法歴のある FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は MIRASOL 試験の対照群について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2019) 等において、MIRASOL 試験の対象患者である、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に対する治療選択肢として、PTX、PLD、ノギテカン等が推奨されており、単一の薬剤が推奨されている状況ではなかったことから、対照群を ICC と設定し、PTX、PLD 又はノギテカンのいずれかを無作為化前に治験担当医師が選択することとした。

機構は申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、MIRASOL 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせ、患者の身体的・精神的苦痛や QOL の低下を軽減させる⁷⁰⁾ことが期待でき、臨床的意義があると考えことから、MIRASOL 試験の主要評価項目として PFS を設定した。また、Gynecologic Cancer InterGroup のコンセンサスでは、卵巣癌患者を対象とした第 III 相試験の主要評価項目として治験担当医師判定による PFS が推奨されていること (Lancet Oncol 2022; 23: e374-e84) から、治験担当医師判定による PFS を MIRASOL 試験の主要評価項目として設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MIRASOL 試験の対象患者における PFS の延長には臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であるが、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、OS の結果も重要と考える。また、MIRASOL 試験は非盲検試験として実施されたことから、BICR による PFS の結果も重要と考える。以上より、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する本薬の有効性については、MIRASOL 試験において主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS の結果に加えて、感度分析として評価された BICR による PFS 及び副次評価項目とされた OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

⁷⁰⁾ 申請者は、MIRASOL 試験における EORTC QLQ-OV28 の腹部/消化器症状サブスケールを用いた患者報告アウトカムの評価において、投与開始 8 又は 9 週の時点でスコアがベースラインから 16.67 ポイント以上の改善を達成した患者の割合は本薬群 21%、ICC 群 15%であり、ICC 群に対して本薬群で生活の質の改善を示す傾向が認められた旨を説明している。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巢癌患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、ICC 群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であった（7.1.2.2 参照）。なお、治験担当医師判定による PFS のイベント及び打ちりの内訳は表 39 のとおりであり、治験担当医師判定による PFS の打ちりのうち、(i) ベースライン時点又はベースライン後の腫瘍評価がなく、無作為化後 105 日以内に死亡が認められなかった患者及び (ii) 疾患進行又は死亡の前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始した患者の割合について、投与群間で不均衡が認められた。

表 39 PFS のイベント及び打ちりの内訳
(MIRASOL 試験、治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 227 例	ICC 群 226 例
イベント	176 (77.5)	166 (73.5)
放射線学的疾患進行	163 (71.8)	150 (66.4)
死亡	13 (5.7)	16 (7.1)
打ちり	51 (22.5)	60 (26.5)
(i) ベースライン時点又はベースライン後の腫瘍評価がなく、 無作為化後 105 日以内*に死亡しなかった	8 (3.5)	26 (11.5)
(ii) 疾患進行又は死亡の前に新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始した	7 (3.1)	19 (8.4)
(iii) 腫瘍評価が 2 回以上連続で実施されず、その後疾患進行又は死亡した	2 (0.9)	2 (0.9)
(iv) 疾患進行及び死亡しなかった	34 (15.0)	13 (5.8)

*：2 回連続で腫瘍評価が実施されなかった場合に相当する期間として設定された

MIRASOL 試験において、治験担当医師判定による PFS で打ちりとされた患者のうち、無作為化されたものの治験薬が投与されなかった患者⁷¹⁾の割合は本薬群及び ICC 群においてそれぞれ 2.6%及び 8.0%⁷²⁾と、本薬群と比較して ICC 群で高かった。その理由として、MIRASOL 試験は非盲検試験であり、患者が治験薬の投与前にいずれの治験薬の投与を受けるか通知されていたことが考えられる。また、治験担当医師判定による PFS で打ちりとされた患者のうち、同意撤回により治験薬投与又は試験参加を中止した患者⁷³⁾の割合は本薬群及び ICC 群においてそれぞれ 1.8%及び 12.4%⁷⁴⁾と、本薬群と比較して ICC 群で高かった。これらを踏まえると、治験薬の未投与及び同意撤回の例数に投与群間で偏りが生じたことが、上記 (i) 及び (ii) の患者の割合の投与群間での不均衡に影響を及ぼしたと考えられる。

治験薬の未投与及び同意撤回の影響を考慮した PFS の解析結果は表 40 のとおりであり、いずれも主要解析と整合する結果が得られた。さらに、tipping point 解析において ICC 群に対する本薬群のハザード比の 95%CI の上限値が 1 を上回るのは、無作為化されたものの治験薬が投与されなかった患者及び同意撤回により治験薬投与又は試験参加を中止した患者においてそれぞれ 95%及び 80%以上イベント発生

⁷¹⁾ 無作為化されたものの治験薬の投与記録がない患者

⁷²⁾ 治験担当医師判定による PFS で打ちりとされた患者のうち、無作為化されたものの治験薬が投与されなかった患者は本薬群及び ICC 群においてそれぞれ 6 例及び 18 例であり、全例が上記 (i) として打ちりとされた。

⁷³⁾ 治験薬投与中止理由又は治験参加中止理由の少なくとも一方が同意撤回と報告された患者

⁷⁴⁾ 治験担当医師判定による PFS で打ちりとされた患者のうち、同意撤回により治験薬投与又は試験参加を中止した患者は本薬群及び ICC 群においてそれぞれ 4 例及び 28 例であった。上記 (i) 及び (ii) の患者のうち、同意撤回により治験薬投与又は試験参加を中止した患者は本薬群及び ICC 群においてそれぞれ (i) 2 例及び 18 例並びに (ii) 0 例及び 8 例であった。(iii) の患者では、同意撤回により治験薬投与又は試験参加を中止した患者は認められなかった。

リスクが低下すると仮定した場合であり、いずれも臨床的に極めて非現実的な仮定を要するため、治験薬の未投与及び同意撤回が主要評価項目の結果解釈に及ぼす影響は限定的であると考える。

表 40 治験薬の未投与及び同意撤回の影響を考慮した PFS の解析結果

影響を考慮した集団	補完方法 ^{*1}	ICC 群のうち 補完された集団 における中央値 (カ月)	ICC 群のうち 補完されなかった集団 における中央値 (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]
無作為化されたものの 治験薬が投与されなかった患者	1	3.62	3.98	0.65 [0.52, 0.80]
	2	8.58	3.98	0.72 [0.58, 0.90]
	3	6.84	3.98	0.69 [0.55, 0.86]
同意撤回により治験薬投与 又は試験参加を中止した患者	1	4.75	3.88	0.65 [0.53, 0.81]
	2	8.71	3.88	0.74 [0.60, 0.93]
	3	7.09	3.88	0.70 [0.56, 0.87]

*1: ICC 群における「影響を考慮した集団」に対して、以下の方法でそれぞれ補完した。

- ・補完方法 1: ITT 集団における ICC 群から「影響を考慮した集団」を除外した集団に対して、予後因子を調整した Weibull モデルを当てはめ、構築したモデルに基づき PFS を多重補完した。
- ・補完方法 2: ITT 集団における本薬群及び ICC 群を合算し、打ち切りによらず PFS を降順に並べた上位 50%の集団に対して、予後因子を調整しない Weibull モデルを当てはめ、構築したモデルに基づき PFS を多重補完した。
- ・補完方法 3: ITT 集団における ICC 群を打ち切りによらず PFS を降順に並べた上位 50%の集団に対して、予後因子を調整しない Weibull モデルを当てはめ、構築したモデルに基づき PFS を多重補完した。

*2: 前治療数 (1、2、3) 及び ICC (PTX、PLD、ノギテカン) を層別因子とし、統計解析計画に基づき併合した層を用いた層別 Cox 比例ハザードモデル

また、感度分析として実施した、RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS の主要解析 (2023 年 3 月 6 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 41 及び図 4 のとおりであった。

表 41 PFS の主要解析結果 (MIRASOL 試験、BICR、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	227	226
イベント数 (%)	146 (64.3)	123 (54.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.91 [4.93, 6.97]	4.34 [3.52, 4.99]
ハザード比 [*] [95%CI]	0.72 [0.558, 0.920]	

*: 前治療数 (1、2、3) 及び ICC (PTX、PLD、ノギテカン) を層別因子とし、統計解析計画に基づき併合した層を用いた層別 Cox 比例ハザードモデル

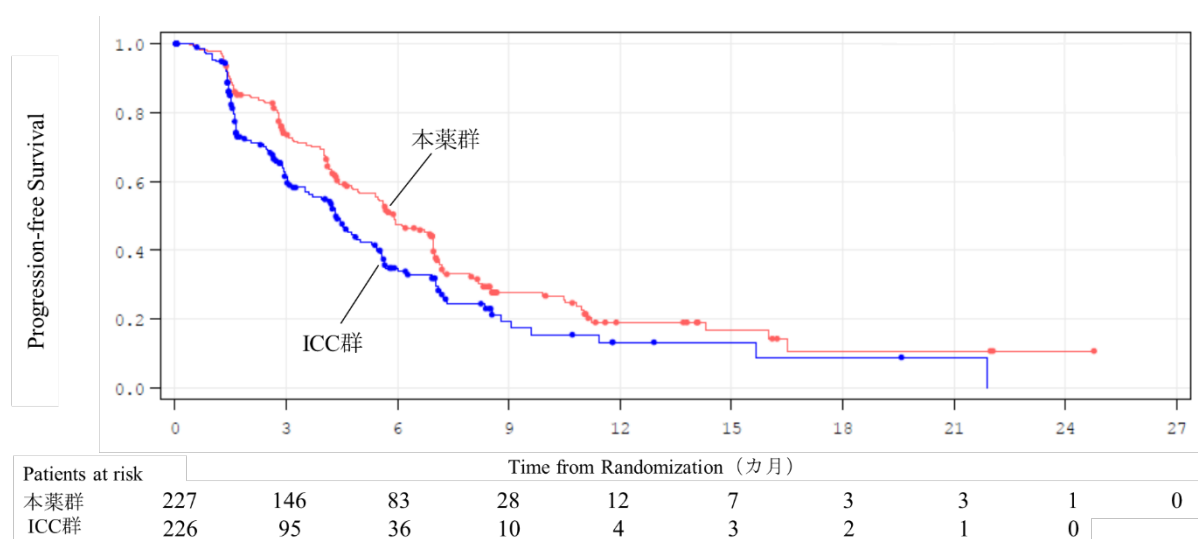


図 4 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(MIRASOL 試験、BICR、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

副次評価項目とされた OS の中間解析（2023 年 3 月 6 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 42 及び図 5 のとおりであった。

表 42 OS の中間解析結果（MIRASOL 試験、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ）

	本薬群	ICC 群
例数	227	226
イベント数 (%)	90 (39.6)	114 (50.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	16.46 [14.46, 24.57]	12.75 [10.91, 14.36]
ハザード比* [95%CI]	0.67 [0.504, 0.885]	

*：前治療数（1、2、3）及び ICC（PTX、PLD、ノギテカン）を層別因子とし、統計解析計画に基づき併合した層を用いた層別 Cox 比例ハザードモデル

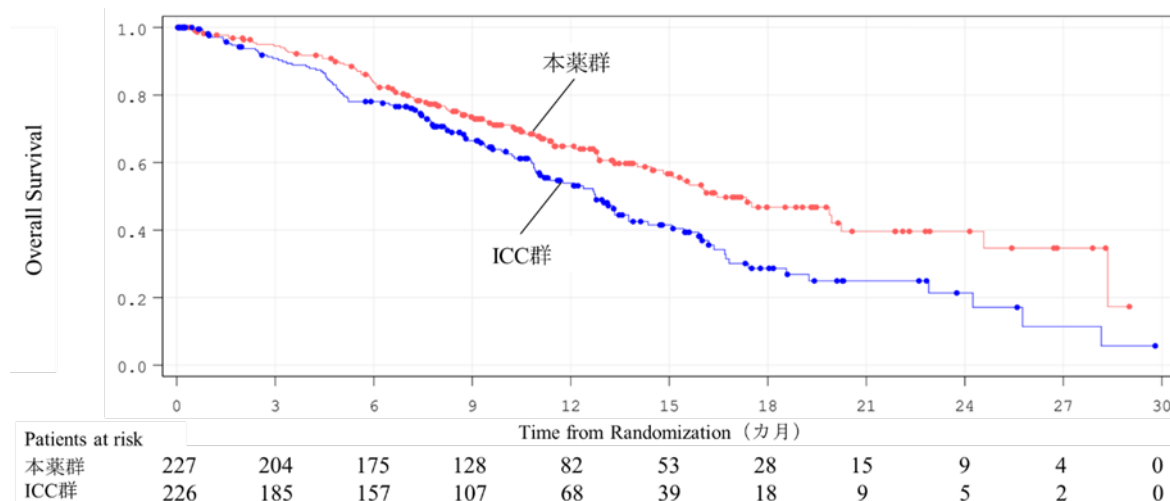


図 5 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（MIRASOL 試験、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ）

無作為化前に選択された ICC の薬剤別の部分集団における、治験担当医師判定による PFS 及び OS の解析結果はそれぞれ表 43 及び表 44 のとおりであった。

表 43 無作為化前に選択された ICC の薬剤別の部分集団における PFS の解析結果
（MIRASOL 試験、治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ）

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
PTX	本薬群	93	74 (79.6)	5.55 [4.04, 6.87]	0.76 [0.543, 1.063]
	ICC 群	92	68 (73.9)	5.29 [4.04, 5.62]	
PLD	本薬群	82	60 (73.2)	6.44 [4.37, 8.11]	0.52 [0.358, 0.763]
	ICC 群	81	58 (71.6)	2.53 [1.61, 4.53]	
ノギテカン	本薬群	52	42 (80.8)	4.24 [3.02, 5.85]	0.66 [0.421, 1.036]
	ICC 群	53	40 (75.5)	2.96 [1.64, 4.24]	

*：前治療数（1、2、3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

表 44 無作為化前に選択された ICC の薬剤別の部分集団における OS の解析結果
(MIRASOL 試験、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
PTX	本薬群	93	38 (40.9)	16.07 [12.12, 19.94]	0.86 [0.546, 1.344]
	ICC 群	92	42 (45.7)	13.01 [11.37, 16.69]	
PLD	本薬群	82	31 (37.8)	24.57 [12.75, —]	0.60 [0.374, 0.975]
	ICC 群	81	40 (49.4)	13.31 [10.05, 16.36]	
ノギテカン	本薬群	52	21 (40.4)	17.51 [11.43, —]	0.52 [0.299, 0.908]
	ICC 群	53	32 (60.4)	8.74 [5.22, 15.90]	

—：推定不能、*：前治療数（1、2、3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

また、前治療数別及び BV による治療歴別の部分集団における、治験担当医師判定による PFS 及び OS の解析結果は、それぞれ表 45 及び表 46 のとおりであった。

表 45 前治療数別及び BV による治療歴別の部分集団における PFS の解析結果
(MIRASOL 試験、治験担当医師判定、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
前治療数	1	本薬群	31	23 (74.2)	7.06 [5.65, 11.04]
		ICC 群	32	25 (78.1)	3.09 [1.58, 7.16]
	2	本薬群	91	72 (79.1)	5.49 [4.11, 6.44]
		ICC 群	91	66 (72.5)	4.24 [2.73, 5.29]
	3	本薬群	105	81 (77.1)	4.37 [3.32, 5.85]
		ICC 群	103	75 (72.8)	3.98 [2.66, 4.34]
BV による 治療歴	あり	本薬群	138	111 (80.4)	4.37 [4.04, 5.75]
		ICC 群	143	109 (76.2)	3.02 [2.50, 4.27]
	なし	本薬群	89	65 (73.0)	7.03 [5.59, 8.41]
		ICC 群	83	57 (68.7)	5.59 [3.02, 6.47]

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

表 46 前治療数別及び BV による治療歴別の部分集団における OS の解析結果
(MIRASOL 試験、ITT 集団、2023 年 3 月 6 日データカットオフ)

	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
前治療数	1	本薬群	31	12 (38.7)	24.57 [11.33, —]
		ICC 群	32	16 (50.0)	13.31 [8.77, 18.56]
	2	本薬群	91	35 (38.5)	15.61 [12.81, —]
		ICC 群	91	42 (46.2)	14.36 [11.37, 16.72]
	3	本薬群	105	43 (41.0)	17.35 [12.81, 20.24]
		ICC 群	103	56 (54.4)	12.39 [9.63, 13.34]
BV による 治療歴	あり	本薬群	138	67 (48.6)	15.41 [11.33, 17.51]
		ICC 群	143	75 (52.4)	10.94 [9.36, 13.34]
	なし	本薬群	89	23 (25.8)	20.24 [14.82, —]
		ICC 群	83	39 (47.0)	14.36 [11.76, 16.69]

*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

さらに、申請者は、日本人患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験と同様の患者を対象とした国内第 I / II 相試験（1501 試験）の第 II 相パートにおいて、治験担当医師判定による奏効率 [90%CI]（%）は 44.0 [27.0, 62.1] であり、90%CI の下限値が事前に規定された閾値（16%）を上回り（7.1.1.1 参照）、得られた結果は MIRASOL 試験における治験担当医師

判定による本薬群の奏効率(42.3%)と同程度であった⁷⁵⁾。また、感度分析として評価した RECIST ver.1.1 に基づく BICR による奏効率 [90%CI] (%) は 44.0 [27.0, 62.1] (11/25 例) であったことから、日本人の FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- MIRASOL 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、ICC 群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であり、本薬群で延長していたことに加えて、BICR による PFS の結果と異なる傾向は認められなかったこと
- MIRASOL 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、ICC 群に対して本薬群で延長する傾向が認められたこと
- 本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人患者に対する本薬の有効性の評価には限界があるものの、1501 試験の第Ⅱ相パートにおいて、主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率の 90%CI の下限値は事前に設定された閾値を上回ったことに加え、以下の点等を考慮すると、MIRASOL 試験において示された本薬の有効性は日本人患者においても期待できると考えること
 - 1501 試験の第Ⅱ相パートにおける奏効率は、MIRASOL 試験における本薬群の奏効率 (42.3%) と同程度であったこと
 - 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌の診断及び治療体系に明確な国内外差はないこと
 - 白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者における本薬の PK に国内外差は認められていないこと (6.2.8 参照)

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者における本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、角膜障害、ILD、末梢神経障害、infusion reaction 及び血小板減少症であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、眼科医との連携の下で、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル等について

申請者は、MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおいて認められた安全性情報を基に本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

⁷⁵⁾ 1501 試験の第Ⅱ相パートにおいて収集された患者背景因子 (年齢、年齢層、人種、民族、身長、体重、AIBW、一次診断、組織学的検査、初回診断時のステージ、前治療数、前治療歴、直近の PFI、BRCA 変異、ECOG PS、一次診断から本薬の初回投与までの期間、FR α PS2+スコア等) は、日本人患者のみを登録したことを除き、MIRASOL 試験の患者背景因子と類似していた旨を申請者は説明している。

MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおける安全性の概要は表 47 のとおりであった。

表 47 安全性の概要
(MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	MIRASOL 試験		1501 試験
	本薬群 218 例	ICC 群 207 例	第Ⅱ相パート 25 例
全有害事象	211 (96.8)	194 (93.7)	25 (100)
Grade 3 以上の有害事象	97 (44.5)	113 (54.6)	13 (52.0)
死亡に至った有害事象	4 (1.8)	5 (2.4)	0
重篤な有害事象	55 (25.2)	69 (33.3)	6 (24.0)
投与中止に至った有害事象	25 (11.5)	31 (15.0)	0
休薬に至った有害事象	122 (56.0)	112 (54.1)	15 (60.0)
減量に至った有害事象	77 (35.3)	50 (24.2)	9 (36.0)

MIRASOL 試験の本薬群において、一定以上の発現割合で認められた有害事象は表 48 のとおりであった。なお、2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 48 本薬群で一定以上*の発現割合で認められた有害事象
(MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬群 218 例	ICC 群 207 例
全有害事象		
霧視	94 (43.1)	5 (2.4)
角膜症	72 (33.0)	0
腹痛	68 (31.2)	32 (15.5)
疲労	66 (30.3)	52 (25.1)
ドライアイ	64 (29.4)	5 (2.4)
下痢	63 (28.9)	37 (17.9)
便秘	59 (27.1)	40 (19.3)
悪心	58 (26.6)	60 (29.0)
末梢性ニューロパチー	48 (22.0)	30 (14.5)
羞明	42 (19.3)	1 (0.5)
無力症	42 (19.3)	36 (17.4)
嘔吐	39 (17.9)	37 (17.9)
食欲減退	39 (17.9)	28 (13.5)
白内障	37 (17.0)	1 (0.5)
関節痛	34 (15.6)	11 (5.3)
頭痛	31 (14.2)	20 (9.7)
視力低下	29 (13.3)	0
AST 増加	25 (11.5)	9 (4.3)
好中球減少症	25 (11.5)	60 (29.0)
咳嗽	23 (10.6)	14 (6.8)
Grade 3 以上の有害事象		
角膜症	21 (9.6)	0
霧視	18 (8.3)	0
白内障	11 (5.0)	0
重篤な有害事象		
腹痛	6 (2.8)	1 (0.5)
胸水	6 (2.8)	0
腸閉塞	5 (2.3)	4 (1.9)
投与中止に至った有害事象		
肺臓炎	7 (3.2)	0
休薬に至った有害事象		
霧視	43 (19.7)	0
角膜症	34 (15.6)	0
ドライアイ	17 (7.8)	0
視力低下	16 (7.3)	0
好中球減少症	13 (6.0)	44 (21.3)
減量に至った有害事象		
霧視	30 (13.8)	0
角膜症	18 (8.3)	0
ドライアイ	11 (5.0)	0

*：全有害事象は 10%以上、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は 2%以上、Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上

1501 試験の第Ⅱ相パートにおいて、一定以上の発現割合で認められた有害事象は表 49 のとおりであった。なお、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は認められなかった。

表 49 一定以上*の発現割合で認められた有害事象
(1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)
	25 例
全有害事象	
悪心	9 (36.0)
ALT 増加	9 (36.0)
AST 増加	8 (32.0)
点状角膜炎	7 (28.0)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (28.0)
霧視	6 (24.0)
好中球数減少	6 (24.0)
血小板数減少	6 (24.0)
肺臓炎	6 (24.0)
角膜炎	5 (20.0)
便秘	5 (20.0)
Grade 3 以上の有害事象	
角膜炎	2 (8.0)
リンパ球数減少	2 (8.0)
休薬に至った有害事象	
好中球数減少	5 (20.0)
点状角膜炎	4 (16.0)
角膜障害	3 (12.0)
角膜炎	3 (12.0)
角膜症	2 (8.0)
霧視	2 (8.0)
血小板数減少	2 (8.0)
減量に至った有害事象	
角膜障害	2 (8.0)
角膜炎	2 (8.0)
点状角膜炎	2 (8.0)

*：全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである

MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおいて認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があるため、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があるものの、本薬と因果関係のある死亡に至った有害事象は認められなかったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートの安全性情報を基に、日本人と外国人における本薬投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1501 試験の第Ⅱ相パートの日本人患者及び MIRASOL 試験における本薬群の外国人患者の安全性の概要は、表 50 のとおりであった。

表 50 安全性の国内外差の概要 (1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ、MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	1501 試験 第Ⅱ相パート 日本人患者 25 例	MIRASOL 試験 本薬群 外国人患者 218 例
全有害事象	25 (100)	211 (96.8)
Grade 3 以上の有害事象	13 (52.0)	97 (44.5)
死亡に至った有害事象	0	4 (1.8)
重篤な有害事象	6 (24.0)	55 (25.2)
投与中止に至った有害事象	0	25 (11.5)
休薬に至った有害事象	15 (60.0)	122 (56.0)
減量に至った有害事象	9 (36.0)	77 (35.3)

また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 51 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 51 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上高かった有害事象 (1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ、MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	1501 試験 第Ⅱ相パート 日本人患者 25 例	MIRASOL 試験 本薬群 外国人患者 218 例
全有害事象		
AST 増加	8 (32.0)	25 (11.5)
ALT 増加	9 (36.0)	20 (9.2)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (28.0)	21 (9.6)
肺臓炎	6 (24.0)	17 (7.8)
角膜炎	5 (20.0)	11 (5.0)
点状角膜炎	7 (28.0)	8 (3.7)
好中球数減少	6 (24.0)	0
血小板数減少	6 (24.0)	0
角膜障害	3 (12.0)	2 (0.9)
Grade 3 以上の有害事象		
角膜炎	2 (8.0)	3 (1.4)
リンパ球数減少	2 (8.0)	1 (0.5)
休薬に至った有害事象		
角膜炎	3 (12.0)	8 (3.7)
点状角膜炎	4 (16.0)	4 (1.8)
好中球数減少	5 (20.0)	0
角膜障害	3 (12.0)	0
血小板数減少	2 (8.0)	0
減量に至った有害事象		
角膜炎	2 (8.0)	3 (1.4)
角膜障害	2 (8.0)	0
点状角膜炎	2 (8.0)	0

*: 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1501 試験の第Ⅱ相パートにおいて本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおいて外国人

患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった事象については、本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、MIRASOL 試験等において本薬投与時に発現割合が高かった有害事象（角膜障害、及び骨髄抑制）、本薬と同様に微小管重合を阻害する薬剤又は ADC において注意が必要とされている有害事象（ILD、末梢神経障害及び infusion reaction）に着目して検討を行った。

7.R.3.3 角膜障害

申請者は、本薬投与による角膜障害を含む眼障害について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおける眼障害⁷⁶⁾の発現状況は、表 52 及び表 53 のとおりであった。本薬投与時の眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、MIRASOL 試験の本薬群及び ICC 群、並びに 1501 試験の第Ⅱ相パートでそれぞれ 106（1、1,065）、84（1、227）及び 78.5（8、177）であった。

表 52 眼障害の発現状況*
(MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	MIRASOL 試験				1501 試験	
	本薬群 218 例		ICC 群 207 例		第Ⅱ相パート 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	125 (57.3)	34 (15.6)	18 (8.7)	0	16 (64.0)	3 (12.0)
霧視	94 (43.1)	18 (8.3)	5 (2.4)	0	6 (24.0)	1 (4.0)
角膜症	72 (33.0)	21 (9.6)	0	0	3 (12.0)	0
ドライアイ	64 (29.4)	8 (3.7)	5 (2.4)	0	2 (8.0)	0
羞明	42 (19.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (4.0)	0
白内障	37 (17.0)	11 (5.0)	1 (0.5)	0	2 (8.0)	0
視力低下	29 (13.3)	9 (4.1)	0	0	0	0
眼痛	21 (9.6)	0	1 (0.5)	0	1 (4.0)	0
硝子体浮遊物	12 (5.5)	0	2 (1.0)	0	1 (4.0)	0
角膜炎	11 (5.0)	3 (1.4)	0	0	5 (20.0)	2 (8.0)
点状角膜炎	8 (3.7)	1 (0.5)	0	0	7 (28.0)	0
角膜障害	2 (0.9)	0	0	0	3 (12.0)	0

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 5%以上に認められた事象を記載

⁷⁶⁾ MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

表 53 重篤な眼障害等の発現状況 (MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	MIRASOL 試験		1501 試験
	本薬群 218 例	ICC 群 207 例	第Ⅱ相パート 25 例
死亡に至った眼障害	0	0	0
重篤な眼障害	3 (1.4)	0	0
角膜炎	1 (0.5)	0	0
角膜症	1 (0.5)	0	0
網膜剥離	1 (0.5)	0	0
投与中止に至った眼障害	5 (2.3)	0	0
霧視	4 (1.8)	0	0
角膜症	2 (0.9)	0	0
角膜上皮小嚢胞	1 (0.5)	0	0
ドライアイ	1 (0.5)	0	0
羞明	1 (0.5)	0	0
休薬に至った眼障害*	72 (33.0)	0	10 (40.0)
霧視	43 (19.7)	0	2 (8.0)
角膜症	34 (15.6)	0	2 (8.0)
ドライアイ	17 (7.8)	0	1 (4.0)
視力低下	16 (7.3)	0	0
角膜炎	8 (3.7)	0	3 (12.0)
点状角膜炎	4 (1.8)	0	4 (16.0)
角膜障害	0	0	3 (12.0)
減量に至った眼障害*	44 (20.2)	0	6 (24.0)
霧視	30 (13.8)	0	1 (4.0)
角膜症	18 (8.3)	0	1 (4.0)
ドライアイ	11 (5.0)	0	1 (4.0)
角膜炎	3 (1.4)	0	2 (8.0)
角膜障害	0	0	2 (8.0)
点状角膜炎	0	0	2 (8.0)

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 5%以上に認められた事象を記載

また、MIRASOL 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者の詳細は、表 54 のとおりであった⁷⁷⁾。

表 54 本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者一覧 (MIRASOL 試験)

年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
7	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	角膜症	3	36	42	なし	回復
6	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	角膜炎	3	33	24	休薬	回復

微小管重合阻害作用を有する物質をペイロードとする ADC は、角膜症に関連する眼の有害事象と関連していることが報告されている (Cancer Res 2018; 78: 2115-26 等)。本薬が角膜障害を引き起こす機序はまだ完全には解明されていないものの、FR α は角膜には存在しない (3.1.1 参照) ことから、オフターゲット作用の可能性が示唆される。角膜の変化の発現機序の一部は、微小管重合阻害作用を有する物質をペイロードとする ADC が角膜上皮細胞内にマクロピノサイトーシスを介して取り込まれ、角膜周辺

⁷⁷⁾ MIRASOL 試験以外で本薬投与により重篤な眼障害を発現した患者は、0401 試験では点状角膜炎及び角膜混濁各 1 例、0403 試験では点状角膜炎、眼痛及び角膜症各 1 例、その他の臨床試験では計 8 例並びに海外の製造販売後では 194 例が報告されている。このうち、本薬投与により失明に至った患者は、海外の製造販売後で一過性失明 3 例及び失明 21 例が報告されている。

に角膜小嚢胞が生じ、中心に移動することに起因すると考えられる。また、本薬に特異的な眼障害の発現及び失明等の重大な転機を予測するリスク因子は特定されていない。

眼障害に対する安全対策として、MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおいては、以下の対応を行った。

- 両試験において眼症状の評価をベースライン及び各サイクル第 1 日目に実施する。
- 精密な眼科検査⁷⁸⁾を、MIRASOL 試験では、ベースライン時に全例を対象に実施し、その後は眼症状を発現した患者を対象に 1 サイクルおきに実施する。1501 試験の第Ⅱ相パートでは、全例を対象にベースライン時及び最初の 8 サイクルは 1 サイクルおきに実施する。
- 両試験において本薬の投与中はコンタクトレンズを使用しないように指導する。
- 両試験において活動性若しくは慢性の角膜障害、角膜移植歴又は継続的な治療若しくはモニタリングを要する活動性の眼疾患を有する患者は除外する。
- 両試験において人工涙液を毎日使用することを義務づける。
- MIRASOL 試験においては、本薬を投与する患者には、副腎皮質ステロイド点眼のリスクがベネフィットを上回ると眼科医/医師が判断しない限り、副腎皮質ステロイド点眼剤を使用することを規定し、1501 試験の第Ⅱ相パートにおいては、本薬投与に関連する角膜症が認められた患者に対して、副腎皮質ステロイド点眼のリスクがベネフィットを上回ると眼科医が判断する場合を除き、以後のサイクルで二次予防として副腎皮質ステロイド点眼剤を使用することと規定した。

MIRASOL 試験と 1501 試験の間には副腎皮質ステロイド点眼剤の使用規定等に差異があったものの、眼障害の発現割合が同程度であったため、添付文書においては、1501 試験の第Ⅱ相パートの規定に基づき点眼剤に関する注意喚起を行うことが適切と判断した。MIRASOL 試験及び 1501 試験においては、失明に至った有害事象は認められず、認められた眼障害の大部分が Grade 2 以下であり、人工涙液及び副腎皮質ステロイド点眼剤の使用及び休薬・減量等により管理可能であったが、その他の臨床試験及び海外製造販売後において、本薬との関連が否定されない、失明を含む重篤な眼障害が認められたこと等も考慮し、添付文書において下記の内容を注意喚起する。

- 警告の項において、視力低下を伴う重度の角膜障害を含む眼障害があらわれ、失明に至る可能性があることから、眼科医との連携の下で使用する旨を記載
- 眼障害に対する一次予防として人工涙液を使用し、二次予防として副腎皮質ステロイド点眼剤を使用すること
- 眼障害発現時の用量調節基準
- 本薬の投与前及び投与期間中は定期的に眼の異常の有無を確認すること
- 本薬投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者に指示すること
- 特定の背景を有する患者に関する注意の項において、合併症・既往歴等のある患者として活動性若しくは慢性の角膜障害、角膜移植歴のある患者を記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁷⁸⁾ MIRASOL 試験においては、眼科医により、視力検査、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定及び倒像眼底検査が実施された。1501 試験においては、眼科医等の眼科医療専門家により、自覚的屈折検査、最高矯正視力、眼圧評価、眼底検査（ベースライン時及び最終投与終了 30 日後の追跡調査時のみ）及び細隙灯顕微鏡検査が実施された。

MIRASOL 試験の本薬群及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおいて、眼障害が一定の発現割合で認められ、MIRASOL 試験及びその他の臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない失明を含む重篤な角膜障害が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては眼障害のうち、特に角膜障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における角膜障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、眼科医との連携の下で、本薬投与前には適切な眼科検査を実施した上で本薬投与中は定期的に眼の異常を確認し、異常が認められた際には本薬の投与中止等の処置及び眼科医による評価が可能となるよう、申請者が提示した内容を、添付文書及び資材を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおける ILD⁷⁹⁾ の発現状況は、表 55 及び表 56 のとおりであった。本薬投与時の ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、MIRASOL 試験の本薬群及び ICC 群、並びに 1501 試験の第Ⅱ相パートでそれぞれ 252（22、960）、56（42、115）及び 83（36、134）であった。

表 55 ILD の発現状況（MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	MIRASOL 試験				1501 試験	
	本薬群 218 例		ICC 群 207 例		第Ⅱ相パート 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	25 (11.5)	2 (0.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	6 (24.0)	0
肺臓炎	17 (7.8)	2 (0.9)	1 (0.5)	0	6 (24.0)	0
間質性肺疾患	6 (2.8)	0	0	0	0	0
肺線維症	2 (0.9)	0	0	0	0	0
肺陰影	1 (0.5)	0	0	0	0	0
器質化肺炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

⁷⁹⁾ MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

表 56 重篤な ILD 等の発現状況 (MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第 II 相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	MIRASOL 試験		1501 試験
	本薬群 218 例	ICC 群 207 例	第 II 相パート 25 例
死亡に至った ILD	0	1 (0.5)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.5)	0
重篤な ILD	3 (1.4)	1 (0.5)	0
肺臓炎	2 (0.9)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.5)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.5)	0
投与中止に至った ILD	8 (3.7)	1 (0.5)	0
肺臓炎	7 (3.2)	0	0
器質化肺炎	1 (0.5)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.5)	0
休薬に至った ILD	17 (7.8)	1 (0.5)	1 (4.0)
肺臓炎	10 (4.6)	1 (0.5)	1 (4.0)
間質性肺疾患	5 (2.3)	0	0
肺線維症	2 (0.9)	0	0
器質化肺炎	1 (0.5)	0	0
減量に至った ILD	3 (1.4)	0	1 (4.0)
肺臓炎	3 (1.4)	0	1 (4.0)

また、MIRASOL 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現した患者の詳細は、表 57 のとおりであった⁸⁰⁾。

表 57 本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現した患者一覧 (MIRASOL 試験)

年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
51	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	肺臓炎	2	32	11	休薬	回復
71	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	間質性肺疾患	2	127	43	休薬	回復
71	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	肺臓炎	3	331	44	中止	回復

本薬投与による ILD の発現機序については現時点では明らかではなく、ヒト正常組織において、肺気管上皮、気管支腺、肺胞上皮細胞に FR α 発現が認められている (Eur J Cancer 1994; 30A: 363-9 等) 一方、一部の ADC と同様に、肺において細胞障害性のペイロードが放出されることによるオフターゲット作用が ILD の一因になる可能性が示唆されている (Cancer 2023; 129: 283-95)。また、本薬に特異的な ILD 発現及び重篤な ILD を予測するリスク因子は特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MIRASOL 試験及びその他の臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

⁸⁰⁾ MIRASOL 試験以外で本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現した患者は、0401 試験では肺臓炎 20 例、器質化肺炎 3 例及び肺線維症 1 例、0403 試験では肺臓炎 13 例及び肺浸潤 1 例、SORAYA 試験では肺臓炎 2 例、その他の試験では計 48 例並びに海外の製造販売後では 110 例が報告されている。

7.R.3.5 末梢神経障害

申請者は、本薬投与による末梢神経障害について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおける末梢神経障害⁸¹⁾の発現状況は、表 58 及び表 59 のとおりであった。本薬投与時の末梢神経障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、MIRASOL 試験の本薬群及び ICC 群、並びに 1501 試験の第Ⅱ相パートでそれぞれ 61（1、517）、86（1、210）及び 34.5（28、92）であった。

表 58 末梢神経障害の発現状況（MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	MIRASOL 試験				1501 試験	
	本薬群 218 例		ICC 群 207 例		第Ⅱ相パート 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害	86 (39.4)	9 (4.1)	48 (23.2)	8 (3.9)	7 (28.0)	0
末梢性ニューロパチー	48 (22.0)	3 (1.4)	30 (14.5)	4 (1.9)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	21 (9.6)	2 (0.9)	12 (5.8)	2 (1.0)	7 (28.0)	0
錯感覚	11 (5.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
神経毒性	5 (2.3)	1 (0.5)	5 (2.4)	2 (1.0)	0	0
筋力低下	5 (2.3)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 2%以上に認められた事象を記載

表 59 重篤な末梢神経障害等の発現状況（MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	MIRASOL 試験		1501 試験
	本薬群 218 例	ICC 群 207 例	第Ⅱ相パート 25 例
死亡に至った末梢神経障害	0	0	0
重篤な末梢神経障害	1 (0.5)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.5)	0	0
投与中止に至った末梢神経障害	3 (1.4)	5 (2.4)	0
末梢性ニューロパチー	0	4 (1.9)	0
神経毒性	1 (0.5)	1 (0.5)	0
末梢感覚運動ニューロパチー	1 (0.5)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.5)	0
多発ニューロパチー	1 (0.5)	0	0
休薬に至った末梢神経障害	9 (4.1)	13 (6.3)	0
末梢性ニューロパチー	4 (1.8)	8 (3.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.4)	4 (1.9)	0
神経毒性	1 (0.5)	2 (1.0)	0
筋力低下	1 (0.5)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.5)	0
減量に至った末梢神経障害	15 (6.9)	17 (8.2)	0
末梢性ニューロパチー	9 (4.1)	12 (5.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (2.3)	4 (1.9)	0
歩行障害	1 (0.5)	0	0
筋力低下	1 (0.5)	0	0
神経毒性	0	1 (0.5)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.5)	0

⁸¹⁾ MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する事象を集計した。

また、MIRASOL 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害が発現した患者の詳細は、表 60 のとおりであった⁸²⁾。

表 60 本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害が発現した患者一覧 (MIRASOL 試験)

年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
51	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	末梢性感覚運動ニューロパチー	3	53	69	中止	回復

本薬投与による末梢神経障害の発症機序については、全身循環中に放出された微小管重合阻害作用を有する DM4 によって誘発される軸索障害であると考えられている (Cancers 2023; 15: 713)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MIRASOL 試験及びその他の臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては末梢神経障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における末梢神経障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおける infusion reaction⁸³⁾ の発現状況は、表 61 及び表 62 のとおりであった。本薬投与時の infusion reaction の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、MIRASOL 試験の本薬群及び ICC 群、並びに 1501 試験の第Ⅱ相パートでそれぞれ 22 (1、617)、30 (1、344) 及び 4 (1、65) であった。

⁸²⁾ MIRASOL 試験以外で本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害が発現した患者は、SORAYA 試験では末梢性感覚ニューロパチー1例、0419 試験では末梢性ニューロパチー1例、0421 試験では末梢性ニューロパチー1例、200023841 試験では筋力低下1例及び海外の製造販売後では72例が報告されている。

⁸³⁾ MedDRA PT の「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様反応」、「サイトカイン放出症候群」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「注入に伴う反応」、「血清病」、「血清病様反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様ショック」、「ショック」、「Ⅰ型過敏症」、「輸注関連過敏反応」、「呼吸困難」、「紅斑」、「潮紅」、「低血圧」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「口唇浮腫」、「口唇腫脹」、「口腔腫脹」、「浮腫」、「口腔浮腫」、「口腔咽頭浮腫」、「口腔咽頭痙攣」、「口腔咽頭腫脹」、「そう痒症」、「アレルギー性そう痒症」、「発熱」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「呼吸停止」、「呼吸窮迫」、「呼吸不全」、「ショック症状」、「上気道性喘鳴」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」、「頻脈」、「頻呼吸」、「舌浮腫」、「気管浮腫」、「気管閉塞」、「上気道閉塞」、「蕁麻疹」、「丘疹状蕁麻疹」、「喘鳴」、「アレルギー性皮膚炎」、「過敏性血管炎」、「斑状皮疹」、「腹痛」、「背部痛」、「胸痛」、「咳嗽」、「多汗症」、「悪心」、「皮膚反応」及び「嘔吐」、並びに MedDRA LLT の「発汗」、「全身紅斑」、「全身性そう痒症」及び「全身性皮疹」に該当する事象のうち、本薬投与後3日以内に発現した事象を集計した。

表 61 infusion reaction の発現状況*
(MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	MIRASOL 試験				1501 試験	
	本薬群 218 例		ICC 群 207 例		第Ⅱ相パート 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	87 (39.9)	6 (2.8)	87 (42.0)	6 (2.9)	7 (28.0)	0
悪心	35 (16.1)	3 (1.4)	45 (21.7)	2 (1.0)	7 (28.0)	0
腹痛	30 (13.8)	1 (0.5)	16 (7.7)	1 (0.5)	0	0
嘔吐	15 (6.9)	3 (1.4)	20 (9.7)	1 (0.5)	1 (4.0)	0
注入に伴う反応	5 (2.3)	0	9 (4.3)	1 (0.5)	0	0
呼吸困難	4 (1.8)	0	9 (4.3)	1 (0.5)	0	0
背部痛	5 (2.3)	0	7 (3.4)	1 (0.5)	0	0

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 3%以上に認められた事象を記載

表 62 重篤な infusion reaction 等の発現状況 (MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	MIRASOL 試験		1501 試験
	本薬群 218 例	ICC 群 207 例	第Ⅱ相パート 25 例
死亡に至った infusion reaction	0	0	0
重篤な infusion reaction	4 (1.8)	3 (1.4)	0
嘔吐	1 (0.5)	2 (1.0)	0
腹痛	2 (0.9)	0	0
発熱	1 (0.5)	1 (0.5)	0
悪心	0	1 (0.5)	0
投与中止に至った infusion reaction	0	3 (1.4)	0
腹痛	0	1 (0.5)	0
過敏症	0	1 (0.5)	0
悪心	0	1 (0.5)	0
休薬に至った infusion reaction	2 (0.9)	7 (3.4)	0
紅斑	0	2 (1.0)	0
嘔吐	1 (0.5)	1 (0.5)	0
腹痛	0	1 (0.5)	0
薬物過敏症	1 (0.5)	0	0
過敏症	0	1 (0.5)	0
注入に伴う反応	0	1 (0.5)	0
悪心	0	1 (0.5)	0
発疹	0	1 (0.5)	0
減量に至った infusion reaction	1 (0.5)	0	0
嘔吐	1 (0.5)	0	0

また、MIRASOL 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が発現した患者の詳細は、表 63 のとおりであった⁸⁴⁾。

⁸⁴⁾ 海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害は 13 例が報告されている。

表 63 本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
MIRASOL	5	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	腹痛	3	1	2	なし	回復
	4	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	腹痛	2	3	1	なし	回復
	7	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	嘔吐	3	85	15	なし	回復
0401	6	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	過敏症	3	1	1	注入中断	回復
				過敏症	3	22	2	中止	回復
0403	6	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	注入に伴う反応	3	26	1	中止	回復
SORAYA	不明	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	注入に伴う反応	3	22	1	中止	回復
0420	4	女	290mg Q3W	発熱	1	2	2	なし	回復
0424	5	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	輸注関連過敏反応	4	22	1	中止	回復
	4	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	注入に伴う反応	2	43	2	中止	回復
18007	6	女	5 mg/kg (AIBW) Q3W	発熱	1	2	3	なし	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MIRASOL 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおける骨髄抑制⁸⁵⁾の発現状況は、表 64 及び表 65 のとおりであった。本薬投与時の骨髄抑制の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、MIRASOL 試験の本薬群及び ICC 群、並びに 1501 試験の第Ⅱ相パートでそれぞれ 74（1、652）、63（1、491）及び 63（8、191）であった。

⁸⁵⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する事象を集計した。

表 64 骨髄抑制の発現状況* (MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	MIRASOL 試験				1501 試験	
	本薬群 218 例		ICC 群 207 例		第Ⅱ相パート 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	51 (23.4)	8 (3.7)	104 (50.2)	52 (25.1)	12 (48.0)	5 (20.0)
貧血	21 (9.6)	2 (0.9)	71 (34.3)	21 (10.1)	1 (4.0)	1 (4.0)
好中球減少症	25 (11.5)	2 (0.9)	60 (29.0)	36 (17.4)	0	0
血小板減少症	18 (8.3)	2 (0.9)	34 (16.4)	13 (6.3)	0	0
白血球数減少	6 (2.8)	0	17 (8.2)	10 (4.8)	2 (8.0)	0
白血球減少症	3 (1.4)	0	11 (5.3)	0	0	0
リンパ球数減少	4 (1.8)	1 (0.5)	6 (2.9)	1 (0.5)	2 (8.0)	2 (8.0)
好中球数減少	0	0	0	0	6 (24.0)	1 (4.0)
血小板数減少	0	0	0	0	6 (24.0)	1 (4.0)

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 5%以上に認められた事象を記載

表 65 重篤な骨髄抑制等の発現状況 (MIRASOL 試験、2024 年 9 月 26 日データカットオフ、1501 試験の第Ⅱ相パート、2025 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	MIRASOL 試験		1501 試験
	本薬群 218 例	ICC 群 207 例	第Ⅱ相パート 25 例
死亡に至った骨髄抑制	0	0	0
重篤な骨髄抑制	3 (1.4)	9 (4.3)	0
血小板減少症	2 (0.9)	3 (1.4)	0
好中球減少症	0	4 (1.9)	0
貧血	0	1 (0.5)	0
発熱性好中球減少症	0	1 (0.5)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.5)	0	0
汎血球減少症	0	1 (0.5)	0
白血球数減少	0	1 (0.5)	0
投与中止に至った骨髄抑制	2 (0.9)	5 (2.4)	0
血小板減少症	1 (0.5)	4 (1.9)	0
好中球減少症	1 (0.5)	2 (1.0)	0
白血球数減少	0	2 (1.0)	0
貧血	0	1 (0.5)	0
発熱性好中球減少症	0	1 (0.5)	0
休薬に至った骨髄抑制	20 (9.2)	63 (30.4)	7 (28.0)
好中球減少症	13 (6.0)	44 (21.3)	0
血小板減少症	7 (3.2)	19 (9.2)	0
貧血	0	19 (9.2)	0
白血球数減少	2 (0.9)	5 (2.4)	0
好中球数減少	0	0	5 (20.0)
白血球減少症	0	3 (1.4)	0
リンパ球数減少	0	2 (1.0)	1 (4.0)
血小板数減少	0	0	2 (8.0)
減量に至った骨髄抑制	3 (1.4)	16 (7.7)	0
好中球減少症	1 (0.5)	11 (5.3)	0
血小板減少症	2 (0.9)	7 (3.4)	0
貧血	0	3 (1.4)	0
発熱性好中球減少症	0	1 (0.5)	0

また、MIRASOL 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が発現した患者の詳細は、表 66 のとおりであった⁸⁶⁾。

表 66 本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が発現した患者一覧 (MIRASOL 試験)

年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.27.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
71	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	血小板減少症	3	144	3	休薬	回復
			血小板減少症	4	146	4	休薬	回復
			血小板減少症	3	149	4	休薬	回復
71	女	6 mg/kg (AIBW) Q3W	好中球減少性敗血症	3	31	—	該当なし	未回復

本薬投与による骨髄抑制の発現機序については、FR α は骨髄には発現が認められていないこと (3.1.1 参照)、サルを用いた毒性試験において骨髄の細胞充実性の低下等が認められていること (5.1 参照) から、本薬のペイロードである DM4 及びその代謝物のオフターゲット作用の可能性が示唆される。また、本薬に特異的な骨髄抑制の発現及び重篤な骨髄抑制を予測するリスク因子は特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

骨髄抑制のうち、血小板減少症については、MIRASOL 試験及びその他の臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血小板減少症が複数例認められていること、本薬のペイロードである DM4 と同じメイタンシノイドに分類される DM1 をペイロードとするトラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え) において、添付文書の重大な副作用として注意喚起されていること等を考慮すると、臨床試験における血小板減少症の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
葉酸受容体 α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤 抵抗性の再発卵巣癌	- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、葉酸受容体 α が陽性であることが確認された患者に投与すること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のとおり設定することが適切と判断した。

⁸⁶⁾ MIRASOL 試験以外で本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が発現した患者は、0401 試験では血小板減少症、発熱性好中球減少症及び骨髄異形成症候群各 1 例、0402 試験では発熱性好中球減少症 2 例及び血小板減少症 1 例、0420 試験では血小板減少症 1 例、0421 試験では好中球減少症 1 例、0424 試験では発熱性好中球減少症 1 例、その他の試験では血小板数減少 5 例、血小板減少症及び貧血各 2 例、好中球数減少、汎血球減少症、骨髄異形成症候群及び骨髄抑制各 1 例並びに海外の製造販売後では 48 例が報告されている。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
葉酸受容体 α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌	- 葉酸受容体 α 陽性の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、葉酸受容体 α 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書⁸⁷⁾における、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- 国内診療ガイドライン（2025 年版）
 - MIRASOL 試験において、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に対する本薬投与の有効性が示されたことが紹介されている。
- NCCN ガイドライン（v.4.2026）
 - 腫瘍細胞の 75%以上で FR α の発現が認められる FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して本薬投与が強く推奨されている（Category 1⁸⁸⁾）。腫瘍細胞の 25%以上で FR α の発現が認められる白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対しては本薬と BV との併用投与が推奨されている（Category 2A⁸⁹⁾）。
- NCI-PDQ（2026 年 4 月 14 日版）
 - 本薬は白金系抗悪性腫瘍剤不応性又は白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に対する治療選択肢の一つとされ、本薬投与のエビデンスとして MIRASOL 試験の成績が記載されている。
- ESMO ガイドライン
 - 1～3 つの化学療法歴を有する FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の高異型度漿液性卵巣癌に対して本薬投与が強く推奨されている。

<教科書>

- American Society of Clinical Oncology Educational Book 2025, State of the Art: Therapies Now and Around the Corner for Gynecologic Cancers（Am Soc Clin Oncol Educ Book 2025; 45: e473114）
 - 本薬は FR α 高発現の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の卵巣癌に対する標準的治療の一つとされ、MIRASOL 試験の成績が記載されている。

⁸⁷⁾ 国内診療ガイドライン（2025 年版）、NCCN ガイドライン（v.4.2026）、NCI-PDQ（2026 年 4 月 14 日版）、ESMO ガイドライン（ESMO Open 2026; 11: 106032）及び American Society of Clinical Oncology Educational Book 2025（Am Soc Clin Oncol Educ Book 2025; 45: e473114）

⁸⁸⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

⁸⁹⁾ 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

申請者は、①本薬の臨床的位置付け、②FR α 陽性の定義及び本薬の適応患者の選択にあたって使用する FR α 検査並びに③本薬の投与対象とする患者の卵巣癌の組織型について、それぞれ以下のように説明している。

① 本薬の臨床的位置付け

1～3 つの化学療法歴を有する FR α 高発現の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者を対象とした MIRASOL 試験の結果、当該患者に対する本薬投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

② FR α 陽性の定義及び本薬の適応患者の選択にあたって使用する FR α 検査

FR α は、高異型度漿液性卵巣癌で発現割合が高いことが知られており（Int J Mol Sci 2025; 26: 5222）、FR α の発現状況は IHC によって評価される。本薬を用いた臨床試験においては、FR α の膜染色の判定方法として PS2+スコアリング法⁹⁰⁾ 又は 10 倍スコアリング法⁹¹⁾ が用いられた。

0401 試験においては、腫瘍検体内の FR α 発現の強度及び不均一性の詳細を検討するため PS2+スコアリング法を使用し、用量漸増パートには染色強度 1+で膜染色された腫瘍細胞が 1%以上認められた患者を、用量拡大パートの上皮性卵巣癌コホートには染色強度 2+以上で膜染色された腫瘍細胞が 25%以上認められた患者をそれぞれ組み入れた。また、探索的な評価にあたり、染色強度 2+以上で膜染色された腫瘍細胞の割合に応じて、低発現（25%以上 50%未満）、中発現（50%以上 75%未満）、高発現（75%以上）と区分した。

0403 試験においては、10 倍スコアリング法により判定した膜染色が認められた腫瘍細胞の割合が 50%以上の患者を組み入れたが⁹²⁾、0401 試験に基づき予想した有効性は認められなかった。そのため、事後解析として 0403 試験に組み入れられた患者の検体を PS2+スコアリング法を用いて再度スコア化したところ、10 倍スコアリング法では染色強度の評価を行わないために、PS2+スコアリング法において染色強度 1+と判定される腫瘍細胞も含めて「膜染色が認められた腫瘍細胞」と判定されたことにより、「FR α 高発現」に分類された検体があると考えられた。PS2+スコアリング法を用いて FR α 高発現と分類された集団における有効性を事後解析したところ、本薬の有効性を示す結果が得られた。

以上を踏まえ、MIRASOL 試験、SORAYA 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートにおいては、「VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx アッセイ」を用いた PS2+スコアリング法により染色強度 2+以上で膜染色された腫瘍細胞が 75%以上認められた場合を「FR α 高発現」と定義し、FR α 高発現の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者を組み入れ、本薬の有効性及び安全性を検討した（7.1.1.1、7.1.2.2 及び 7.1.2.3 参照）。これらの臨床試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたことから、「VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx アッセイ」を用いた PS2+スコアリング法により染色強度 2+以上で膜染色された腫瘍細胞が 75%以上認められた場合を、申請効能・効果における「FR α 陽性」と定義し、本薬の投与対象とした。

MIRASOL 試験、SORAYA 試験及び 1501 試験の対象患者の判定に用いられた Ventana Medical Systems, Inc.の「VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx アッセイ」と同一製品である「ベンタナ OptiView FOLR1

⁹⁰⁾ 病理医が複数の倍率の顕微鏡対物レンズを用いて腫瘍検体を評価し、FR α 膜染色の染色強度（レベル 0、1+、2+及び 3+）を示す腫瘍細胞の割合を判定する。各検体でレベル 2+（中程度）及びレベル 3+（強度）を示す細胞の割合の和を算出し、PS2+スコアを求める。PS2+スコアに基づき、患者の検体は低発現（25%以上 49%以下）、中発現（50%以上 74%以下）及び高発現（75%以上）と定義された。

⁹¹⁾ 10 倍の倍率で見える FR α 発現がレベル 2+及び 3+の染色強度に相当するという仮説に基づき、10 倍の顕微鏡対物レンズを用いて FR α 膜染色が認められる生存腫瘍細胞の割合を病理医が評価する。

⁹²⁾ Ventana 社により 0401 試験の患者の検体を用いて PS2+スコアリング法から 10 倍スコアリング法への切替えが検討され、検討結果に基づき、Ventana 社は、0403 試験では 10 倍スコアリング法を使用することを推奨した。

(FOLR1-2.1)」が本薬のコンパニオン診断薬等としてロシュ・ダイアグノスティックス株式会社より申請された。上記の申請が承認された場合には、「ベンタナ OptiView FOLR1 (FOLR1-2.1)」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

③ 本薬の投与対象とする患者の卵巣癌の組織型

MIRASOL 試験、SORAYA 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートでは、FR α の発現が相対的に高いと報告されている高異型度漿液性癌患者 (Int J Mol Sci 2025; 26: 5222) を対象としており、他の組織型の卵巣癌患者は組み入れられなかった。1501 試験の第Ⅰ相パートは卵巣癌又はその他の固形癌患者を対象とし、高異型度漿液性癌以外の組織型を有する患者も登録可能だったが、登録されなかった。一方、0401 試験には高異型度漿液性癌以外の組織型の卵巣癌患者が用量漸増パートに 11 例 (類内膜癌 5 例、明細胞癌 2 例、混合型 2 例及びその他 2 例)、用量拡大パートに 13 例 (類内膜癌 3 例、腺癌 3 例、混合型 4 例及びその他 3 例) 登録された。患者により FR α の発現強度が異なり、用量漸増パートは本薬の用法・用量が一律ではないものの、高異型度漿液性癌以外の組織型の再発卵巣癌患者 11 例のうち 3 例に奏効が認められ⁹³⁾、用量拡大パートにおいては高異型度漿液性癌以外の組織型の再発卵巣癌患者 13 例のうち、CR 2 例を含む 5 例⁹⁴⁾ に奏効が認められた。

高異型度漿液性癌以外の組織型を有する患者の数が限られること、検討された本薬の用法・用量が異なる患者も含まれること等から、高異型度漿液性癌以外の組織型を有する FR α 高発現の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に対する有効性の評価には限界があるものの、本薬投与により高異型度漿液性癌以外の組織型の再発卵巣癌患者においても CR を含めて奏効例が認められたこと、本薬は FR α の発現が確認された患者を投与対象としていること、白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に対する治療選択肢が限られていること等を踏まえると、高異型度漿液性癌以外の組織型を有する患者に対しても本薬が治療選択肢の一つとして考慮されたと考える。

上記を踏まえ、MIRASOL 試験、SORAYA 試験及び 1501 試験においては高異型度漿液性の組織型を有する卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌患者が対象とされた旨を添付文書の「臨床成績」の項において情報提供する。

上記の①～③、MIRASOL 試験及び 1501 試験の対象とされた患者の前治療歴は本薬の投与対象を選択する上で重要と考えることから、添付文書の臨床成績の項において MIRASOL 試験、1501 試験等の対象患者の詳細 (組織型、前治療歴等) を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「葉酸受容体 α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌」と設定した。

- 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、FR α が陽性であることが確認された患者に投与すること。

⁹³⁾ 奏効が認められた 3 例の最良総合効果はいずれも PR であり、患者の内訳 (用量/組織型) は、3.3 mg/kg (TBW) /類内膜癌、6.0 mg/kg (AIBW) /類内膜癌及び 7.0 mg/kg (TBW) /その他であった。また、高異型度漿液性癌以外の組織型の患者 11 例のうち、FR α の発現が 75%以上の患者は 3 例 (用量/組織型はそれぞれ 1.0 mg/kg (TBW) /その他、3.3 mg/kg (TBW) /類内膜癌及び 5.0 mg/kg (AIBW) /類内膜癌、用量はいずれもスケジュール A) であり、最良総合効果はそれぞれ PD、PR 及び SD であった。

⁹⁴⁾ 高異型度漿液性癌以外の組織型の患者 13 例のうち FR α の発現が 75%以上の患者は 7 例 (類内膜癌 1 例、腺癌 1 例、混合型 2 例及びその他 3 例) であり、3 例 (類内膜癌 1 例 (PR)、腺癌 1 例 (CR)、混合型 1 例 (CR)) で奏効が認められた。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、MIRASOL 試験及び 1501 試験の第Ⅱ相パートでは試験の対象として「FOLR1 を用いた免疫組織化学法により強度 2+以上で 75%以上の腫瘍細胞が染色された」患者を選択して実施し、本薬の臨床的有用性が示されており、適切な投与対象を選択するためには当該情報は重要であることから、当該試験の対象患者の適格基準を添付文書の臨床成績の項に記載し情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床成績の項を熟知し FR α 陽性が確認された患者に投与する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、MIRASOL 試験及び 1501 試験の対象患者の組織型及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間について、申請者は臨床成績の項に記載予定としているが、当該情報は本薬の投与対象を選択する上で重要であることから、前治療歴に加えて、組織型及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間に関しても効能・効果に関連する注意の項において注意喚起が必要と考えた。さらに、手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起が必要と考えた。

以上より、効能・効果を申請どおり設定した上で、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 葉酸受容体 α 陽性の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、葉酸受容体 α 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

なお、高異型度漿液性癌以外の組織型を有する FR α 高発現の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巢癌患者に対する本薬の有効性に係る情報は限られているものの、0401 試験において FR α 高発現かつ高異型度漿液性癌以外の組織型の患者において奏効例が認められていることを踏まえると、現時点では当該患者における有効性を検討することを目的とした調査等を実施する必要はなく、製造販売後において引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（調整理想体重）を3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回の総投与量は以下の式により求められる調整理想体重に基づく用量とする。 調整理想体重（kg）＝理想体重（kg）＋0.4×〔実体重（kg）－理想体重（kg）〕 女性の理想体重（kg）＝0.9×身長（cm）－92	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 重度の眼障害があらわれることがあるので、本薬の投与期間中は人工涙液を頻回に使用するように指導すること。中等度以上の表層角膜炎/角膜症を生じた患者においては、副腎皮質ステロイド点眼のリスクがベネフィットを上回ると眼科医が判断した場合を除き、二次予防として、以降のサイクルの投与開始日及びその後7日間は副腎皮質ステロイド点眼を使用することを考慮すること。 - Infusion reaction があらわれることがあるので、本薬投与前に抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。 - 悪心、嘔吐があらわれることがあるので、本薬投与前に制吐剤の予防投与を行うこと。 - 初回投与は1 mg/分の速度で投与すること。30分後に忍容性が良好であれば、速度を3 mg/分に上げることができる。3 mg/分で30分後に忍容性が良好であれば、速度を5 mg/分に上げることができる。前回投与時に Infusion reaction が起こらなかった場合、次回以降の投与は最大耐用速度で開始し、5 mg/分まで上げることができる。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のとおり設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（調整理想体重）を3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回の総投与量は以下の式により求められる調整理想体重に基づく用量とする。 調整理想体重（kg）＝理想体重（kg）＋0.4×〔実体重（kg）－理想体重（kg）〕 女性の理想体重（kg）＝0.9×身長（cm）－92	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 本薬投与による眼障害を軽減させるため、本薬の投与期間中は人工涙液を1日4回以上使用するように指導すること。 - 中等度以上の表層角膜炎又は角膜症が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、以後のサイクルの投与開始日及びその後7日間は副腎皮質ステロイド点眼剤を使用することを考慮すること。 - 本薬投与による infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。 - 投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与開始速度は適宜減速すること。 初回投与：最初の30分は1 mg/分で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に3 mg/分、その後は5 mg/分まで上げることができる。 2回目以降：初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降は忍容性が認められた速度で投与できる。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に、MIRASOL 試験及び1501 試験における本薬の用法・用量を1回6 mg/kg（調整理想体重）をQ3Wで静脈内投与と設定した。また、MIRASOL 試験において本薬投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び7.R.3 参照）ことから、当該試験の設定に基づき、本承認申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

- 海外第I相試験（0401 試験）において、本薬5 mg/kg（TBW）Q3W投与により1/11例にDLTが認められたこと等から、本薬6 mg/kg（AIBW）Q3W投与がMTDと決定された（7.1.2.1 参照）。

- 国内第 I / II 相試験 (1501 試験) の第 I 相パートにおいて、本薬 6 mg/kg (AIBW) Q3W 投与で DLT は認められず、本薬 6 mg/kg (AIBW) Q3W 投与は日本人患者においても忍容性が確認された (7.1.1.1 参照)。

加えて、MIRASOL 試験、1501 試験等の設定に基づき、本薬の点滴時間等の投与方法の詳細、有害事象の軽減のための前投薬等について注意喚起することが適切と考える。

また、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないと考える。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはミルベツキシマブ ソラブタンシン (遺伝子組換え) として 1 回 6 mg/kg (調整理想体重) を 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。ただし、1 回の総投与量は以下の式により求められる調整理想体重に基づく用量とする。 調整理想体重 (kg) = 理想体重 (kg) + 0.4 × [実体重 (kg) - 理想体重 (kg)] 女性の理想体重 (kg) = 0.9 × 身長 (cm) - 92	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 重度の眼障害があらわれることがあるので、本薬の投与期間中は人工涙液を頻回に使用するよう指導すること。中等度以上の表層角膜炎/角膜症を生じた患者においては、副腎皮質ステロイド点眼のリスクがベネフィットを上回ると眼科医が判断した場合を除き、二次予防として、以降のサイクルの投与開始日及びその後 7 日間は副腎皮質ステロイド点眼を使用することを考慮すること。 - Infusion reaction があらわれることがあるので、本薬投与前に抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。 - 悪心、嘔吐があらわれることがあるので、本薬投与前に制吐剤の予防投与を行うこと。 - 初回投与は 1 mg/分の速度で投与すること。30 分後に忍容性が良好であれば、速度を 3 mg/分に上げることができる。3 mg/分で 30 分後に忍容性が良好であれば、速度を 5 mg/分に上げることができる。前回投与時に Infusion reaction が起こらなかった場合、次回以降の投与は最大耐用速度で開始し、5 mg/分まで上げることができる。 - 副作用発現時の用量調節基準について (7.R.5.2 参照)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量について、申請者の説明を了承した。

用法・用量に関連する注意の項について、本薬と他の抗悪性腫瘍剤の併用投与、infusion reaction に対する前投薬及び本薬の点滴時間等の投与方法の詳細に関する注意喚起を設定する旨の申請者の説明を了承した。眼障害に対する点眼に関しては、1501 試験の設定に基づき、人工涙液の使用回数の目安を具体的に記載することが適切であり、また、リスクがベネフィットを上回るかの判断は、実臨床において当然考慮すべき一般的な事項であることから、「副腎皮質ステロイド点眼のリスクがベネフィットを上回ると眼科医が判断した場合を除き」との記載は不要と考える。悪心・嘔吐に対する予防投与については、がん化学療法において一般的な内容であること等から、用法・用量に関連する注意として設定する必要はないと考える。

以上より、本薬の用法・用量を申請どおり設定した上で、用法・用量に関連する注意を下表のように整備して設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（調整理想体重）を3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ただし、1回の総投与量は以下の式により求められる調整理想体重に基づく用量とする。 調整理想体重（kg）＝理想体重（kg）＋0.4×〔実体重（kg）－理想体重（kg）〕 女性の理想体重（kg）＝0.9×身長（cm）－92	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 本薬投与による眼障害を軽減させるため、本薬の投与期間中は人工涙液を1日4回以上使用するよう指導すること。 - 中等度以上の表層角膜炎又は角膜症が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、以後のサイクルの投与開始日及びその後7日間は副腎皮質ステロイド点眼剤を使用することを考慮すること。 - 本薬投与による infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。 - 投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与開始速度は適宜減速すること。 初回投与：最初の30分は1 mg/分で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に3 mg/分、その後は5 mg/分まで上げることができる。 2回目以降：初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降は忍容性が認められた速度で投与できる。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.2 本薬の休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

MIRASOL 試験及び1501 試験では、有害事象が発現した際の本薬の用量調節基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、MIRASOL 試験及び1501 試験の設定に下記の変更を加えた本薬の休薬・減量・投与中止の目安を設定した。

- MIRASOL 試験では、眼障害全般を副作用の管理対象としていたが、1501 試験では、1501 試験実施までの知見より、本薬の眼障害は主に角膜に関連する事象であったことを踏まえ、眼障害のうち角膜炎及び角膜症に対する本薬の用量調節基準を設定した。1501 試験では当該基準を用いて管理可能な安全性プロファイルが得られたことから、添付文書では、1501 試験と同様に角膜炎及び角膜症に対する本薬の用量調節基準を設定した。1501 試験において、角膜炎及び角膜症の重症度は、疎（nonconfluent）、密（confluent）及び角膜上皮欠損に分類し、最高矯正視力は分数視力表記を用いたが、添付文書では実臨床に沿うよう、角膜炎及び角膜症の重症度の表現を変更し、最高矯正視力は小数視力表記とした。
- 1501 試験では、「密な（confluent）表層角膜炎若しくは角膜症、角膜上皮欠損〔フルオレセインナトリウム（NaFl）染色陽性〕、又は最適矯正視力の3ライン以上の低下」が認められた場合には、回復するまで休薬した後、副作用の持続期間に応じて減量なし、1段階減量又は治験責任医師の判断で減量した用量レベルでの投与継続を規定していたものの、添付文書では、実臨床において柔軟な対処ができるよう、具体的な減量方法を規定せず、減量を検討することと設定した。
- MIRASOL 試験及び1501 試験では、Grade 2のILDが発現した場合、治験依頼者と協議の上、同一用量又は1段階低い用量で本薬を再開してもよいとしていたが、添付文書では、実臨床において休薬後に減量が必要か検討するための基準を提供するため、再発又はILDが28日以上持続している場合、減量を検討することを規定した。
- MIRASOL 試験及び1501 試験では、末梢神経障害が発現した場合の用量調整基準を個別に設定していなかったが、臨床試験において発現した末梢神経障害の大部分はGrade 2以下であったものの、未回復の症例が存在し、末梢神経障害が日常生活に影響を及ぼしやすい事象であり、個別の注意喚起が必要と判断したこと等から、添付文書では末梢神経障害の用量調整基準を規定した。

- MIRASOL 試験及び 1501 試験では、治験実施施設間の安全管理を標準化し、重症な血液毒性へ進行するリスクを低減することを目的に保守的な設定として、Grade 2 又は Grade 3 の好中球減少症及び血小板減少症（発熱性好中球減少症及び輸血療法を必要とする臨床的に重大な出血を伴う血小板減少症を除く）が発現した場合、回復するまで休薬し、回復後は同一用量で再開する旨を規定していた。一方、海外の添付文書では、実臨床において柔軟な管理が行えるよう、Grade 2 の血液毒性に対する用量調節基準を設定していないこと、海外での製造販売後において、因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制の発現が認められているものの、死亡に至った症例は 1 例と限られており、Grade 3 以上の事象も含めた本薬の血液毒性は管理可能であることも踏まえ、添付文書において Grade 2 の規定は不要と判断した。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項における本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように設定することが適切と判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

減量・中止する場合の投与量

減量段階	1 回投与量
開始用量	6 mg/kg（調整理想体重）
1 段階減量	5 mg/kg（調整理想体重）
2 段階減量	4 mg/kg（調整理想体重）
中止	4 mg/kg（調整理想体重）で忍容性が得られない場合、本薬の投与を中止する。

副作用発現時の休薬、減量、中止基準

副作用	程度*	処置
角膜炎/角膜症	軽度（角膜上皮内の多数の微小な点状病変が特徴であり、密集していることもあるが、癒合していない）	経過を観察する。
	中等度以上（角膜上皮内の多数の点状病変が特徴であり、斑状に癒合している）、角膜上皮びらん、又はスネレン表による最高矯正視力の3ライン以上の低下	- 軽度の表層角膜炎/角膜症に改善、又は回復するまで休薬する。 - 回復後、休薬前と同一用量で投与を再開できる。最善の支持療法の実施にもかかわらず中等度以上の表層角膜炎/角膜症を再発した患者、又は眼障害を14日以上発現している患者においては休薬前の用量からの減量を検討する。
	角膜潰瘍、角膜実質混濁、又はスネレン表による最高矯正視力が0.1以下	- 軽度の表層角膜炎/角膜症に改善、又は回復するまで休薬する。 - 回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。
	角膜穿孔	投与を中止する。
ILD	Grade 1	経過を観察する。
	Grade 2	Grade 1 以下になるまで休薬し、同一用量で再開できる。再発又はILDが28日以上持続している場合、減量を検討する。
	Grade 3 以上	投与を中止する。
末梢神経障害	Grade 1	経過を観察する。
	Grade 2	Grade 1 以下になるまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 以上	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1	投与速度を維持する。
	Grade 2	- 投与を中断し、適切な処置を行う。 - 回復後、投与中断時の50%の投与速度で再開できる。症状が認められない場合、投与速度を必要に応じて上げることができる。 - 以降のサイクルでは、本薬の投与前日に副腎皮質ステロイドを投与する。
	Grade 3 以上	- 直ちに投与を中断し、適切な処置を行う。 - 投与を中止する。
血液毒性	Grade 3 以上	Grade 1 以下になるまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下になるまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

*：角膜炎/角膜症以外の副作用のGradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号及び薬食審査発0411第2号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づき、RMPが策定される。

機構は、「6.R.1 免疫原性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る本薬のRMP（案）において、表67に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 67 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 角膜障害 - ILD - 末梢神経障害 - Infusion reaction	- 血小板減少症 - 免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、本薬について、FRα 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 本薬の臨床試験及び海外製造販売後の情報に基づき、現時点で製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えること
- 角膜障害を含む眼障害について、これまでに得られた知見に基づく軽減策を講じることで、多くの事例は低 Grade かつ可逆的であり管理可能と考えること。また、眼障害リスクの実践的な管理方法を確認することを目的として、本薬投与下における眼毒性の発現状況及び重症度、並びに点眼剤による予防介入の有用性を比較検討する海外無作為化第Ⅱ相試験（0424 試験）を実施中であること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（角膜障害、ILD、末梢神経障害、infusion reaction 及び血小板減少症）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全性対策が確実に実施されることを前提に、申請者の説明を了承した。

- 本薬投与時に特に注意を要する有害事象のうち、角膜障害、ILD、末梢神経障害及び infusion reaction については、本薬の臨床試験及び海外製造販売後から一定程度リスクが明らかにされており、当該事象に関して、現時点で製造販売後調査を実施することにより積極的に情報収集する必要がある事項はないと考えること
- 血小板減少症については、今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることで対応可能と考えること

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (1501 試験)

7.3.1.1 第Ⅰ相パート

有害事象は、3/3 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、3/3 例 (100%) に認められた。複数例に認められた有害事象は、末梢性ニューロパチー 2 例 (66.7%) あった。

重篤な有害事象は、2/3 例 (66.7%) に認められ、複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/3 例 (33.3%) に認められた。

7.3.1.2 第Ⅱ相パート

有害事象は、25/25 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、24/25 例 (96.0%) に認められた (一定以上の発現割合で認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)。

7.3.2 海外第Ⅰ相試験 (0401 試験)

有害事象は、①用量漸増パート (スケジュール A) で 43/44 例 (97.7%)、②用量漸増パート (スケジュール B) で 25/25 例 (100%)、③用量拡大パートで 137/137 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①32/44 例 (72.7%)、②22/25 例 (88.0%)、③130/137 例 (94.9%) に認められた。各パートで発現割合が 30%以上の有害事象は、①下痢 15 例 (34.1%)、疲労 14 例 (31.8%)、②頭痛 15 例 (60.0%)、悪心 14 例 (56.0%)、下痢 12 例 (48.0%)、嘔吐及び疲労各 9 例 (36.0%)、③下痢及び疲労各 66 例 (48.2%)、悪心 58 例 (42.3%)、霧視 57 例 (41.6%) であった。

重篤な有害事象は、①11/44 例 (25.0%)、②13/25 例 (52.0%)、③55/137 例 (40.1%) に認められた。各パートで複数例に認められ、かつ発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、①小腸閉塞及び肺炎各 2 例 (4.5%)、②小腸閉塞 2 例 (8.0%)、③肺臓炎 15 例 (10.9%)、小腸閉塞 9 例 (6.6%)、嘔吐 6 例 (4.4%)、頭痛及び脱水各 4 例 (2.9%)、便秘、肺炎、尿路感染及び食欲減退 3 例 (2.2%) であり、うち、③肺臓炎 15 例、嘔吐 3 例、食欲減退及び脱水各 2 例、肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①6/44 例 (13.6%)、②5/25 例 (20.0%)、③20/137 (14.6%) に認められ、各パートで発現割合が 5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験 (MIRASOL 試験)

有害事象は、本薬群で 211/218 例 (96.8%)、ICC 群で 194/207 例 (93.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 191/218 例 (87.6%)、ICC 群で 167/207 例 (80.7%) に認められた (本薬群において一定以上の発現割合で認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (SORAYA 試験)

有害事象は、105/106 例 (99.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 91/106 例 (85.8%) に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、霧視 49 例 (46.2%)、悪心 42 例 (39.6%)、下痢 33 例 (31.1%)、便秘、角膜症及び疲労各 32 例 (30.2%) であった。

重篤な有害事象は、33/106 (31.1%) 例に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、腹水及び小腸閉塞各 4 例 (3.8%)、胸水 3 例 (2.8%)、腸閉塞及び大腸閉塞各 2 例 (1.9%) であり、うち、腹水 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、12/106 例（11.3%）に認められ、発現割合が 5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験（0403 試験）

有害事象は、本薬群で 242/243 例（99.6%）、ICC 群で 107/109 例（98.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 230/243 例（94.7%）、ICC 群で 98/109 例（89.9%）に認められた。各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、本薬群で悪心 131 例（53.9%）、下痢 107 例（44.0%）、霧視 104 例（42.8%）、疲労 83 例（34.2%）、腹痛 81 例（33.3%）、角膜症 77 例（31.7%）、ICC 群で悪心 46 例（42.2%）、好中球減少症 43 例（39.4%）、疲労 38 例（34.9%）あった。

重篤な有害事象は、本薬群で 67/243 例（27.6%）、ICC 群で 31/109 例（28.4%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬群で腸閉塞 10 例（4.1%）、肺臓炎 7 例（2.9%）、胸水及び小腸閉塞各 5 例（2.1%）、ICC 群で小腸閉塞 4 例（3.7%）、腸閉塞、胸水、敗血症及び発熱各 3 例（2.8%）であり、うち、本薬群の肺臓炎 7 例、小腸閉塞 1 例、ICC 群の肺臓炎及び敗血症各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群 28/243 例（11.5%）、ICC 群で 21/109 例（19.3%）に認められ、各群で発現割合が 5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は腫瘍細胞の細胞膜上に発現する FR α に結合すると細胞内に取り込まれた後にリソソームによってリンカーが加水分解され、遊離した DM4 が細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌における新たな治療の選択肢を提供するものとして、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 6 日

申請品目

[販 売 名] エラヒア点滴静注 100 mg
[一 般 名] ミルベツキシマブ ソラブタンシン (遺伝子組換え)
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、1～3 つの化学療法歴のある FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌 (原発性腹膜癌及び卵管癌を含む) 患者を対象に、本薬と ICC の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (MIRASOL 試験) において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による PFS について、ICC 群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であり、本薬群で延長が認められたことに加えて、BICR による PFS の結果と異なる傾向は認められなかったこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、角膜障害、ILD、末梢神経障害、infusion reaction 及び血小板減少症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、眼科医との連携の下で、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬投与による眼障害の診断及び治療においては、眼科医との連携が重要と考える。

- 角膜障害を含む眼障害に対して、本薬投与前は眼科医による適切な眼科検査を実施すること、本薬投与中は臨床試験で実施された安全対策を参考に対処すること及び定期的に眼の異常を確認することが極めて重要である。

以上より、機構は、添付文書の警告の項における眼科医との連携の下で本薬を使用する旨の注意喚起、及び添付文書等における眼障害に関する安全対策に係る情報提供について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
葉酸受容体 α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌	- 葉酸受容体 α 陽性の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、葉酸受容体 α 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）として1回6 mg/kg（調整理想体重）を3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ただし、1回の総投与量は以下の式により求められる調整理想体重に基づく用量とする。 調整理想体重（kg）＝理想体重（kg）＋0.4×[実体重（kg）－理想体重（kg）] 女性の理想体重（kg）＝0.9×身長（cm）－92	- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 - 本薬投与による眼障害を軽減させるため、本薬の投与期間中は人工涙液を1日4回以上使用するよう指導すること。 - 中等度以上の表層角膜炎又は角膜症が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、以後のサイクルの投与開始日及びその後7日間は副腎皮質ステロイド点眼剤を使用することを考慮すること。 - 本薬投与による infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。 - 投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与開始速度は適宜減速すること。 初回投与：最初の30分は1 mg/分で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に3 mg/分、その後は5 mg/分まで上げることができる。 2回目以降：初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降は忍容性が認められた速度で投与できる。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 68 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 68 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 角膜障害 - ILD - 末梢神経障害 - Infusion reaction	- 血小板減少症 - 免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、FR α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌患者に対して、本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集し、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 69 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 69 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
市販直後調査	なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
45	表 43 脚注	*：非層別 Cox 比例ハザードモデル	*：前治療数（1、2、3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル
46	表 44 脚注	－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル	－：推定不能、*：前治療数（1、2、3）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

(下線部変更)

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、眼科医との連携の下で、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

葉酸受容体 α 陽性の白金系抗悪性腫瘍剤抵抗性の再発卵巣癌

[用法・用量]

通常、成人にはミルベツキシマブ ソラブタンシン（遺伝子組換え）として 1 回 6 mg/kg（調整理想体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ただし、1 回の総投与量は以下の式により求められる調整理想体重に基づく用量とする。

$$\text{調整理想体重 (kg)} = \text{理想体重 (kg)} + 0.4 \times [\text{実体重 (kg)} - \text{理想体重 (kg)}]$$

$$\text{女性の理想体重 (kg)} = 0.9 \times \text{身長 (cm)} - 92$$

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 視力低下を伴う角膜障害を含む眼障害があらわれ、失明に至る可能性があることから、眼科医との連携のもとで使用し、本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施すること。また、投与中は定期的に眼の異常の有無の確認（視力検査、細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を行うこと。
3. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤投与の中止を検討するなど適切な処置を行うこと。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 葉酸受容体 α 陽性の定義について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、葉酸受容体 α 陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与による眼障害を軽減させるため、本剤の投与期間中は人工涙液を 1 日 4 回以上使用するように指導すること。
3. 中等度以上の表層角膜炎又は角膜症が発現し、休薬後に投与を再開する場合には、以後のサイクルの投与開始日及びその後 7 日間は副腎皮質ステロイド点眼剤を使用することを考慮すること。
4. 本剤投与による **infusion reaction** を軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。
5. 投与速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により投与開始速度は適宜減速すること。
初回投与：最初の 30 分は 1 mg/分を開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分毎に 3 mg/分、その後は 5 mg/分まで上げることができる。
2 回目以降：初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降は忍容性が認められた速度で投与できる。
6. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量・中止する場合の投与量

減量段階	1 回投与量
開始用量	6 mg/kg (調整理想体重)
1 段階減量	5 mg/kg (調整理想体重)
2 段階減量	4 mg/kg (調整理想体重)
中止	4 mg/kg (調整理想体重) で忍容性が得られない場合、本剤の投与を中止する。

副作用発現時の休薬、減量、中止基準

副作用	程度*	処置
角膜炎/角膜症	軽度（角膜上皮内の多数の微小な点状病変が特徴であり、密集していることもあるが、癒合していない）	経過を観察する。
	中等度以上（角膜上皮内の多数の点状病変が特徴であり、斑状に癒合している）、角膜上皮びらん、又はスネレン表による最高矯正視力の3ライン以上の低下	- 軽度の表層角膜炎/角膜症に改善、又は回復するまで休薬する。 - 回復後、休薬前と同一用量で投与を再開できる。最善の支持療法の実施にもかかわらず中等度以上の表層角膜炎/角膜症を再発した患者、又は眼障害を14日以上発現している患者においては休薬前の用量からの減量を検討する。
	角膜潰瘍、角膜実質混濁、又はスネレン表による最高矯正視力が0.1以下	- 軽度の表層角膜炎/角膜症に改善、又は回復するまで休薬する。 - 回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。
	角膜穿孔	投与を中止する。
間質性肺疾患	Grade 1	経過を観察する。
	Grade 2	Grade 1 以下になるまで休薬し、同一用量で再開できる。再発又は間質性肺疾患が28日以上持続している場合、減量を検討する。
	Grade 3 以上	投与を中止する。
末梢神経障害	Grade 1	経過を観察する。
	Grade 2	Grade 1 以下になるまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 以上	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1	投与速度を維持する。
	Grade 2	- 投与を中断し、適切な処置を行う。 - 回復後、投与中断時の50%の投与速度で再開できる。症状が認められない場合、投与速度を必要に応じて上げることができる。 - 以降のサイクルでは、本剤の投与前日に副腎皮質ステロイドを投与する。
	Grade 3 以上	- 直ちに投与を中断し、適切な処置を行う。 - 投与を中止する。
血液毒性	Grade 3 以上	Grade 1 以下になるまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下になるまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

*：角膜炎/角膜症以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE ver5.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AIBW	adjusted ideal body weight	調整理想体重
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC _{0-21day}	area under the concentration-time curve from time 0 to Day 21	投与後 0 時間から第 21 日目までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
■	■	—
BMI	body mass index	体格指数
BRCA	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
BV	bevacizumab (genetical recombinant)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム-キャピラリー電気泳動
CEX	cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL40	Clearance of DM4 from central other than conversion to S-Methyl-DM4	S-Methyl-DM4 への変換以外の中心からの DM4 のクリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DM1	N ² -deacetyl-N ² -(3-mercapto-1-oxopropyl)-maytansine	
DM4	N ² -deacetyl-N ² -(4-mercapto-4-methyl-1-oxopentyl)-maytansine	
DMA	N,N-dimethylacetamide	N,N-ジメチルアセトアミド

略語	英語	日本語
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of epithelial ovarian cancer	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FOLR1	Ventana FOLR1 (FOLR1-2.1) CDx assay	
FR	folate receptor	葉酸受容体
FR α	folate receptor α	葉酸受容体 α
FR β	folate receptor β	葉酸受容体 β
FR γ	folate receptor γ	葉酸受容体 γ
FR δ	folate receptor δ	葉酸受容体 δ
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICC	investigator's choice chemotherapy	治験担当医師により選択された化学療法
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R2) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審発 0109 第 3 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性/同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発 0426001 号）
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectroscopy	誘導結合プラズマ質量分析法
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン

略語	英語	日本語
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
K _i	concentration causing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k _{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
K _m	Michaelis-Menten constant	ミカエリスーメンテン定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLT	lowest level term	下層語
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory	ICH 国際医薬用語集
METDM4	Metabolism of DM4 to S-methyl-DM4	DM4 の S-Methyl-DM4 への代謝
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute PDQ Cancer Information for Health Professionals	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	phosphate buffer saline	リン酸緩衝生理食塩液
PD	progressive disease	進行
PFI	platinum free interval	
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLD	pegylated liposomal doxorubicin	ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤

略語	英語	日本語
PPCB	post production cell bank	ポストプロダクションセルバンク
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS2	percentage of moderately and strongly stained cells	中等度及び高度の染色強度を持つ腫瘍細胞の割合 (%)
PS2+	positive staining	
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
qPCR	quantitative polymerase chain reaction	定量 DNA ポリメラーゼ連鎖反応
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QW	quaque week	週 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RPA	Ventana robust prototype assay	
RP-HPLC	reversed phase-high performance liquid chromatography	逆相クロマトグラフィー
		—
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
S-methyl DM4	S-methyl-N ² -[4-[(3-carboxypropyl)dithio]-4-methyl-1-oxo-2-sulfopentyl]-N ² -deacetyl maytansine	
SMQ	standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SPDB	N-succinimidyl-4-(2-pyridyldithio) butanoate	
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
TBW	total body weight	総体重
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与開始後に発現した有害事象
UHPLC	ultra high performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
V1	Central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V2	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
ΔQTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		卵巣がん・卵管癌・腹膜癌診療ガイドライン 日本婦人科腫瘍学会編
0401 試験		IMGN853-0401 試験
0403 試験		IMGN853-0403 試験
0419 試験		IMGN853-0419 試験
0420 試験		IMGN853-0420 試験
0421 試験		IMGN853-0421 試験

略語	英語	日本語
0424 試験		IMGN853-0424 試験
0425 試験		IMGN853-0425 試験
1501 試験		TAK-853-1501 試験
18007 試験		OSU-18007 試験
MIRASOL 試験		IMGN853-0416 試験
SORAYA 試験		IMGN853-0417 試験
申請		製造販売承認申請
ノギテカン		ノギテカン塩酸塩
本薬		ミルベツキシマブ ソラブタンシン (遺伝子組換え)
リツキシマブ		リツキシマブ (遺伝子組換え)